

УСТЕКИНУМАБ

Состав и форма выпуска

Раствор для п/к введения от бесцветного до светло-желтого цвета, опалесцирующий:

- флаконы, вместимостью 2 мл, содержащие 45 мг в 0,5 мл устекинумаба;
- флаконы, вместимостью 2 мл, содержащие 90 мг в 1,0 мл устекинумаба – 1 флакон в упаковке

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие - иммунодепрессивное.

Ингибитор интерлейкина. Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антиген-презентирующими клетками, в частности, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 и ИЛ-23 участвуют в иммунных реакциях, способствуя активации НК-клеток (естественные киллеры) и дифференциации и активации CD4⁺-Т-клеток. Однако при заболеваниях, связанных с нарушением функций иммунной системы (таких как псориаз), может наблюдаться нарушение регуляции ИЛ-12 и ИЛ-23. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, в частности, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов. Таким образом, считается, что устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориаза. Анализ мРНК, выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза, показал, что применение устекинумаба приводило к снижению экспрессии генов, кодирующих его молекулярные мишени - ИЛ-12 и ИЛ-23, а также генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины - моноцитарный хемотаксический фактор (MCP)-1, фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, интерферон-гамма - индуцибельный белок (IP)-10 и ИЛ-8. Эти

Показания в дерматологии и противопоказания вещества Инфликсимаб: см. общую характеристику препаратов

Побочные действия

Наиболее серьезные побочные эффекты: злокачественные новообразования и серьезные инфекции.

Наиболее частыми побочными эффектами (>10%) в контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.

Инфекции: очень часто - инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; часто - вирусные инфекции верхних дыхательных путей, воспаление подкожной жировой клетчатки. Случаи возникновения серьезной инфекции включали воспаление подкожной жировой клетчатки, дивертикулит, остеомиелит, вирусные инфекции, гастроэнтерит, пневмонию и инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение, головная боль, депрессия.

Со стороны дыхательной системы: часто - боль в горле и гортани, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд.

Со стороны скелетно-мышечной системы: часто - миалгия, боль в спине.

Аллергические реакции: менее 2% - сыпь и крапивница.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто - усталость, эритема в месте введения; иногда - реакции в месте введения (боль, припухлость, зуд, уплотнение, кровотечение, кровоизлияния, раздражение).

Злокачественные опухоли Частота развития злокачественных опухолей у больных, получавших устекинумаб, была сравнима с частотой возникновения опухолей среди населения в целом.

Иммуногенность Примерно у 5% больных, получавших устекинумаб, формировались антитела к устекинумабу, которые обычно имели низкий титр. Явной корреляции между формированием антител и наличием реакций в месте инъекции не обнаружено. При наличии антител к устекинумабу больные чаще имели более низкую эффективность препарата, хотя наличие антител не исключает достижения клинического эффекта.

Лекарственное взаимодействие

Специальные исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Не следует применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных заболеваний, одновременно с устекинумабом.

При совместном применении устекинумаба и таких препаратов, как парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, метформин, аторвастатин, напроксен, левотироксин и гидрохлоротиазид взаимодействия не было выявлено.

Безопасность и эффективность совместного применения препарата устекинумаба с другими иммунодепрессантами (метотрексат, циклоспорин) или биологическими препаратами для лечения псориаза не изучена.

Способ применения и дозы в дерматологии

Препарат предназначен для п/к инъекций **пациентам старше 18 лет** со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза.

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Пациентам с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется назначать в дозе 90 мг.

При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель.

Возобновление лечения по предложенной схеме - вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель - было также эффективно, как и впервые проводимая терапия.

У **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** не было выявлено различий в безопасности и эффективности препарата, по сравнению с более молодыми пациентами. В ходе клинических исследований не было выявлено влияния возраста на клиренс или V_d препарата.

Изучение препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилось.

Правила введения препарата

Перед введением препарата следует внимательно осмотреть содержимое флакона. Раствор должен быть опалесцирующим от бесцветного до светло-желтого цвета, может содержать единичные прозрачные частицы белка. Такой внешний вид является нормальным для белковых растворов. При изменении цвета, помутнении или наличии твердых частиц раствор использовать нельзя. Устекинумаб не содержит консервантов, поэтому любой неиспользованный остаток препарата во флаконе и шприце использовать нельзя.

Препарат не следует смешивать с другими жидкостями для инъекции. Если для введения дозы 90 мг используют 2 флакона по 45 мг препарата, следует сделать 2 последовательные инъекции. При этом вторую инъекцию следует сделать сразу же после первой. Инъекции следует делать в разные области. Не встряхивать препарат. Не использовать препарат, если его встряхивали.

Рекомендованными местами для инъекции являются верхняя часть бедра или область живота примерно 5 см от пупка. Также можно

использовать область ягодицы или плеча. Следует избегать инъекций в область, пораженную псориазом.

Передозировка

Во время проведения клинических исследований пациентам однократно в/в вводили препарат в дозах до 4.5 мг/кг без развития дозолимитирующей токсичности.

Лечение: рекомендуется контролировать состояние пациентов для выявления симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе.

В клинических исследованиях при применении устекинумаба наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Устекинумаб не следует назначать пациентам с клинически значимыми, активными инфекциями. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

Перед началом применения препарата следует провести тестирование пациента на наличие туберкулеза. Не следует применять устекинумаб у пациентов с активным туберкулезом. При наличии латентного или активного туберкулеза (в т.ч. в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения препарата. Также следует начать лечение туберкулеза у пациентов, у которых достаточный эффект от предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.

Пациентов следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении симптомов, позволяющих предположить инфекцию. При развитии серьезной инфекции применение препарата необходимо отменить, пациент должен находиться под контролем медицинского персонала. Не следует применять устекинумаб до окончания лечения инфекции.

Препарат является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и нежных форм).

При развитии анафилактических и других серьезных аллергических реакций применение устекинумаба следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение.

В период лечения препаратом не рекомендуется применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных (вирусных или

бактериальных) заболеваний, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата) и 2 недели после вакцинации.

Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы.

Безопасность и эффективность применения препарата в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противопсориазным биологическим препаратом на терапию устекинумабом.