

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб (ustekinumab) в 26 ml (5 mg/ml).

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт, с pH 5,7 до 6,3. Осмолалитетът на разтвора е 266 до 326 mOsmol/Kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Болест на Crohn при възрастни

Yesintek е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNF α .

Болест на Crohn при деца

Yesintek е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Yesintek концентрат за инфузионен разтвор е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на болест на Crohn.

Yesintek концентрат за инфузионен разтвор трябва да се използва само за интравенозната индукционна доза.

Дозировка

Възрастни

Болест на Crohn

Лечението със Yesintek трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона Yesintek 130

mg, както е указано в Таблица 1 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 1 Начална интравенозна доза на Yesintek

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза ^a	Брой флакони Yesintek 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на Yesintek инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече. (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания със Yesintek при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Болест на Crohn при деца (пациенти с тегло най-малко 40 kg)

Лечението със Yesintek трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона Yesintek 130 mg, както е указано в Таблица 2 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 2 Начална интравенозна доза на Yesintek

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза ^a	Брой флакони Yesintek 130 mg
≥ 40 kg до ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на Yesintek инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Безопасността и ефикасността на Yesintek при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg при все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Yesintek 130 mg е само за интравенозно приложение. Той трябва да се прилага в продължение на най-малко един час. За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Yesintek при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със Yesintek пациентите трябва да се изследват за туберкуозна инфекция. Yesintek не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкуозна инфекция трябва да започне преди приложението на Yesintek. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със Yesintek при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Yesintek, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Yesintek не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Yesintek при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези на възраст над 60 години, както и пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или тези с анамнеза за PUVA терапия, трябва да бъдат проследявани за поява на немеланомен рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои

случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на Yesintek трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Реакции, свързани с инфузията

В клиничните изпитвания са наблюдавани реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции към инфузията. Ако се наблюдава сериозна или животозастрашаваща реакция, трябва да се започне подходяща терапия и приложението на устекинумаб да се преустанови.

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна ограничаваща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози.

Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрене е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдение са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със Yesintek.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със Yesintek. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението със устекинумаб трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват Yesintek, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със устекинумаб не потиска хуморалния имуен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Съпътстваща имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява

безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозенколит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имunosупресори и устекинумаб или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали устекинумаб може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на устекинумаб трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Съдържание на полисорбат 80 (E 433)

Този лекарствен продукт съдържа 10,4 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки флакон от 130 mg/26 ml, което е еквивалентно на 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции, поради което пациентът/болногледачът трябва да бъде инструктиран да уведоми своя лекар, ако има известни алергии.

Съдържание на натрий

Yesintek съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Yesintek обаче се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно със устекинумаб.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и

4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на МТХ, НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства), 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNF α средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNF α средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на устекинумаб по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със устекинумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със устекинумаб за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции ($> 5\%$) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за Устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориаатичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 3 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Списък на нежелани реакции

Системо-органни класове MedDRA	Честота: Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекциозна долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигOID, кожен лупус еритематозес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болестна Crohn и 2, 3 година за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и

вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване).

Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 година за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизирано съотношение на честотата = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом колоректален карцином, и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

В проучванията с интравенозна индукция при болест на Crohn и улцерозен колит не се съобщават събития на анафилаксия или други сериозни реакции към инфузията след единична интравенозна доза. В тези проучвания 2,2% от 785 пациенти, лекувани с плацебо, и 1,9% от 790 пациенти, лекувани с препоръчителната доза устекинумаб, съобщават нежелани събития, възникнали по време на или в рамките на един час от инфузията. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщават сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции към инфузията (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис

Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg с болест на Crohn

Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn съответно до седмица 240 и седмица 52. Като цяло профилът на безопасност в тази кохорта (n = 71) е подобен на този,

наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V..**

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, Анатомичен терапевтичен химичен (АТС) код: L04AC05

Yesintek е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедираните заболявания като псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23 устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани със устекинумаб за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при

контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани със устекинумаб и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скор с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания.

Едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аminosалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 4). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 4: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо = 247	Препоръчителна доза устекинумаб n = 249	Плацебо = 209	Препоръчителна доза устекинумаб n = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или настъпила клинична ремисия 70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNFα терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

^ap < 0,001

^bp < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2 от КХП на устекинумаб инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмициот започване с индукционната доза)

	Плацебо* n = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици n = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици n = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^b
Клинична ремисия при пациенти: в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^b	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNFα терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^b	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или настъпила клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са

рандомизирани даполучават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNF α терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNF α терапия

a $p < 0,01$

б $p < 0,05$

в номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапията, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в продължението на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скората е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; $n = 26$), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици

(определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобренито на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се запазва през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образоването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Болест на Crohn при деца

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 48 педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg в междинен анализ на многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 52 седмици лечение (8 седмици индукционно и 44 седмици поддържащо лечение). Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 52,1% (25/48) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI $>12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 93,8% (45/48).

В таблица 6 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 6 Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 23	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 25	Общ брой пациенти N = 48
Клинична ремисия *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия без кортикостероиди§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Клиничен отговор †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Ендоскопски отговор £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди Седмица М-44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скор по PCDAI $\geq 12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скор SES-CD $\geq 50\%$ или скор SES-CD ≤ 2 при пациенти с изходен скор SES-CD ≥ 3 .

Коригиране на честотата на приложение

Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор (loss of response, LOR) въз основа на скор по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация с тегло най-малко 40 kg е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението

Средната промяна спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно -11,17 mg/l (24,159) и -538,2 mg/kg (1271,33).

Качество на живот, свързано със здравето

Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

След препоръчителната интравенозна индукционна доза медианата на максималната серумна концентрация на устекинумаб, наблюдавана 1 час след инфузията, е 126,1 $\mu\text{g/ml}$ при пациентите с болест на Crohn.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният метаболитен път на устекинумаб не е известен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с болест на Crohn, псориазис и/или псориаатичен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориаатичен артрит.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и площ под кривата (AUC)) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания с интравенозно приложение на устекинумаб при пациенти в старческа възраст или педиатрични пациенти с тегло под 40 kg.

При пациенти с болест на Crohn вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от C-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на $\pm 20\%$ от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия, CNTO1275CRD1003, за оценка на ефектът на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат), омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат) когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn с тегло най-малко 40 kg, лекувани с препоръчителната доза, основаваща се на теглото, като цяло са сравними с тези при възрастни пациенти с болест на Crohn, лекувани с доза, основаваща се на теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

EDTA Динатриев сол дихидрат
L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
L-метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Yesintek трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор. Yesintek не трябва да се прилага едновременно в една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години
Да не се замразява.

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 25°C. Да не се връща в хладилника.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

26 ml концентрат за разтвор във флакон от стъкло тип I 30 ml, затворен със запушалка от бутилова гума спокритие. Yesintek се разпространява в опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът във флакона Yesintek не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако в него се забелязват видими чужди частици.

Разреждане

Yesintek концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Yesintek въз основа на теглото на пациента (вж. точка 4.2, Таблица 1). Всеки флакон Yesintek от 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб. Използвайте само пълни флакони Yesintek.
2. Изтеглете и изхвърлете от инфузионния сак от 250 ml обем от разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема Yesintek, който трябва да се добави. (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон Yesintek, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml)
3. Изтеглете 26 ml Yesintek от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак от 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. Преди приложението проверете визуално разреждения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
5. Прилагайте разреждения разтвор в продължение на поне един час. След разреждане, инфузионният разтвор трябва да се приложи в рамките на дванадесет часа след разреждането в инфузионния сак.
6. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерил, апиrogenен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
7. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб (ustekinumab) в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор

Инжекционен разтвор

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Инжекционен разтвор

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт, с рН 5,7 до 6,3. Осмолалитетът на развора е 274 до 342 mOsmol/Kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

Yesintek е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

Yesintek е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при деца и пациенти в

юношеска възраст на 6 години и по-големи, при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

Yesintek, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn при възрастни

Yesintek е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNF α .

Болест на Crohn при деца

Yesintek е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които Yesintek е показан.

Дозировка

Плаков псориазис

Препоръчителната дозировка на Yesintek е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 4)

Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчваната дозировка на Yesintek е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече. (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания със Yesintek при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Yesintek при деца с псориазис на възраст под 6 години или при

деца с псориатичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени.

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза на Yesintek, при 6-годишни и по-големи деца, според телесното тегло е показана по-долу (таблици 1 и 2). Yesintek трябва да се прилага на седмици 0 и 4, след това на всеки 12 седмици.

Таблица 1: Препоръчителна доза Yesintek при педиатрични пациенти с псориазис

Телесно тегло към момента на прилагане	Препоръчителна доза
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

За изчисляване на обема на инжектиране (ml) за пациенти < 60 kg използвайте следната формула: телесно тегло (kg) x 0,0083 (ml/kg) или вижте таблица 2. Изчисленият обем трябва да се закръгли до 0,01 ml и да се прилага с градуирана спринцовка от 1 ml. Наличен е флакон от 45 mg за педиатрични пациенти, които трябва да получават по-малко от цялата доза 45 mg.

Таблица 2: Обем на инжектиране на Yesintek при педиатрични пациенти с псориазис < 60 kg

Телесно тегло по време на дозиране (kg)	Доза (mg)	Обем на инжектиране (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39

Телесно тегло по време на дозиране (kg)	Доза (mg)	Обем на инжектиране (ml)
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Възрастни

Болест на Crohn

В схемата на лечение първата доза на Yesintek се прилага интравенозно. За дозиранката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg Yesintek трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това, се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението със Yesintek. При пациентите, които са се повлияли от лечението със Yesintek, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече. (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Yesintek не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Болест на Crohn при деца (пациенти с тегло най-малко 40 kg)

В схемата на лечение първата доза Yesintek се прилага интравенозно. За дозировката при схемата на интравенозно приложение вижте точка 4.2 от КХП на Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg Yesintek трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това се препоръчва приложение на всеки 12 седмици.

Пациентите, които имат загуба на отговор при приложение на всеки 12 седмици, може да се повлияят благоприятно от увеличаване на честотата на приложение на всеки 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие пациентите може да получават доза на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици според клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след интравенозната индукционна доза или 16 седмици след коригиране на дозата.

По време на лечението със Yesintek може да се продължи употребата на имуномодулатори, съединения на 5-аминосалицилат (5-ASA), антибиотици и/или кортикостероиди. При пациенти, които са се повлияли от лечението със Yesintek, тези лекарства може да се намалят или да се преустановят в съответствие със стандартното лечение.

Безопасността и ефикасността на Yesintek при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg или улцерозен колит при все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Yesintek 45 mg флакони или 45 mg и 90 mg предварително напълнени спринцовки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират Yesintek, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество Yesintek съгласно указанията в листовката.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговия името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Yesintek при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със Yesintek пациентите трябва да се изследват за туберкуозна инфекция. Yesintek не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкуозна инфекция трябва да започне преди приложението на Yesintek. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със устекинумаб при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Yesintek, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Yesintek не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдение при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Yesintek при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на Yesintek трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози.

Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрене е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдационно проучване са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със Yesintek.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със Yesintek. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението със Yesintek трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имunosупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб. Пациентите, които употребяват Yesintek, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със устекинумаб не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Съпътстваща имunosупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб.

В проучванията при болест на Crohn и улцерозенколит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имunosупресори и Yesintek или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали устекинумаб може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за

симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на Yesintek трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Съдържание на полисорбат 80 (E 433)

За 45 mg PFS и флакон

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 45 mg/0,5 ml PFS/флакон, което е еквивалентно на 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции, поради което пациентът/болногледачът трябва да бъде инструктиран да уведоми своя лекар, ако той или детето му имат установени алергии.

За 90 mg PFS

Този лекарствен продукт съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 90 mg/ml PFS, което е еквивалентно на 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции, поради което пациентът/болногледачът трябва да бъде инструктиран да уведоми своя лекар, ако той или детето му имат установени алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с устекинумаб.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от

предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNF α средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на устекинумаб по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със устекинумаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със устекинумаб за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориастичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 3 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Списък на нежелани реакции

Системо-органични класове	Честота: Нежелани реакции класове MedRA
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигOID, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 година за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване).

Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориаатично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 година за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодинина проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизирано съотношение на честотата = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис

Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg с болест на Crohn

Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn съответно до седмица 240 и седмица 52. Като цяло профилът на безопасност в тази кохорта (n = 71) е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в

Приложение V.

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Yesintek е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин (IL)- 12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедираните заболявания като псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23 устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза.

CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани със устекинумаб за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани със устекинумаб и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, MTX или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици.

Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията със устекинумаб в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрието им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скор на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) в границите от 10 до 12. Близо една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориаатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 4 и 5).

Таблица 4. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр.(%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a $p < 0,001$ за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (РВО)

^б ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 5 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

^b $p = 0,012$ за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението ($p < 0,001$). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1-вата година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) ($p < 0,001$). На 18-тия месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3-та година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на $\geq 50\%$ подобрене по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрене спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрието се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрене се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (Visual Analogue Scale, VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и въпросникът за работни ограничения (Work Limitations Questionnaire, WLQ) също показват значително подобрене във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD).

Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) α . В проучване 2, повечето пациенти (58%, $n = 180$) са били лекувани с едно или повече анти-TNF α средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF α лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 6 по-долу.

Таблица 6 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит
Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	е при псориатичен артрит 1			е при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	206	205	204	104	103	105
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^b	9 (9%) ^b
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^б $p < 0,05$

^в $p = \text{NS}$

^г Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA засегната псориатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsA response criteria, PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-

голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрене в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF α средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрене в скоростите за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрене в скората за ентезит и числено подобрене (не е статистически значимо) в скората за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренятията в скората за ентезит и в скората за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор

Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмица в общия модифициран vdH-S скор (среден $\pm$ SD скор е $0,97 \pm 3,85$ в групата на плацебо, в сравнение с $0,40 \pm 2,11$ и $0,39 \pm 2,40$ при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от едновременната употреба на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрене на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо $\geq 0,3$ подобрене на HAQ-DI скората спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрене на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрене в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрене в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрене на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренятията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и

свързаното със здравето качество на живот при педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис.

Пациенти в юношеска възраст

Ефикасността на устекинумаб е проучена при 110 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък плаков псориазис в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване фаза 3 (CADMUS). Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо (n = 37), или препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; n = 36), или половината от препоръчителната доза устекинумаб (n = 37), чрез подкожно инжектиране на седмици 0 и 4, след това прилагане на всеки 12 седмици (q12w). На седмица 12 пациентите, лекувани с плацебо са преминали на устекинумаб.

Пациенти с PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 и засегната телесна повърхност (BSA) поне 10%, които са били кандидати за системна терапия или фототерапия, са отговаряли на условията на проучването. Приблизително 60% от пациентите са били подложени на предшестваща конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 11% от пациентите са имали предшестваща терапия с биологични средства.

Първичната крайна точка е съотношението на пациентите, които са достигнали PGA оценка на изчистени (0) или минимални (1) плаки на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90, промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичен индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI), промяна спрямо изходното ниво на общата оценка по скалата на Въпросник за качество на живот при деца (Paediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) на седмица 12. На седмица 12, пациентите третирани с устекинумаб показват значително по-голямо подобрение на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот в сравнение с плацебо (таблица 7).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност за периода от 52 седмици след първото приложение на изпитвания лекарствен продукт. Съотношението на пациентите с PGA оценката изчистени (0) или минимални (1) плаки и съотношението на постигналите PASI 75 показва разлика между групата лекувана с устекинумаб и плацебо групата на първата визита на седмица 4 след началната, достигайки максимум до седмица 12. Подобренията в PGA, PASI, CDLQI и PedsQL се поддържат до седмица 52 (таблица 7).

Таблица 7: Обобщение на първичните и вторичните крайни точки на седмица 12 и седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS) (Възраст 12-17 г.)			
	Седмица 12		Седмица 52
	Плацебо	Препоръчителна доза Устекинумаб	Препоръчителна доза Устекинумаб
	n (%)	n (%)	n (%)
Рандомизирани пациенти	37	36	35
PGA			
PGA на изчистени (0) или минимални (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA на изчистени (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 респондери	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 респондери	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 респондери	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI от 0 или 1 ⁶	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^b	20 (57,1%)
PedsQL			
Промяна спрямо изходно ниво Средно (SD) ^г	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^д	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

- б CDLQI: CDLQI е инструмент в дерматологията за измерване на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI от 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.
- в $p = 0,002$
- г PedsQL: PedsQL е обща скала за измерване на свързаното със здравето качество на живот, разработена за употреба в популациите на деца и юноши. За плацебо групата на седмица 12, $n = 36$
- д $p = 0,028$

По време на плацебо-контролирания период до седмица 12, ефикасността на двете дозови групи, препоръчителната и половината от препоръчителната, като цяло е сравнима в първичната крайна точка (69,4 и 67,6% съответно), въпреки че има данни на дозов отговор за по-високи стойности на критериите за ефикасност (напр. PGA на изчистени (0), PASI 90). След седмица 12, ефикасността като цяло е по-висока и по-продължителна при групата с препоръчителна доза, в сравнение с групата на половината от препоръчителната доза, при която се наблюдава по-често умерена загуба на ефикасност в края на всеки 12-седмичен дозов интервал. Профилите на безопасност на препоръчителната доза и на половината от препоръчителната доза са сравними.

Деца

Ефикасността на устекинумаб е проучена при 44 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години с умерен до тежък плаков псориазис в открито, многоцентрово проучване фаза 3 с едно рамо (CADMUS Jr.). Пациентите са лекувани с препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; $n = 44$) чрез подкожна инжекция в седмици 0 и 4, последвано от прилагане веднъж навсеки 12 седмици (q12w).

Пациенти с $PASI \geq 12$, $PGA \geq 3$ и със засегната BSA най-малко 10%, които са кандидати за системна терапия или фототерапия, са били подходящи за проучването. Приблизително 43% от пациентите имат предшестваща експозиция на конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 5% от пациентите имат предшестваща експозиция на биологични средства.

Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90 и промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичния индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) на седмица 12. На седмица 12 пациентите, лекувани с устекинумаб, показват клинично значимо подобрене на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот (таблица 8).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност до 52 седмици след първото приложение на проучваното лекарство. Процентът на пациентите със скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12 е 77,3%. Ефикасност (определена като PGA 0 или 1) е наблюдавана още при първото посещение след изходното ниво на седмица 4, а процентът на пациентите, достигнали скор на PGA 0 или 1, се повишава до седмица 16, като след това остава относително стабилен до седмица 52. Подобренията на PGA, PASI и CDLQI се поддържат до седмица 52 (таблица 8).

Таблица 8 Обобщение на първичната и вторичните крайни точки на седмица 12 и на седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS Jr.) (Възраст 6-11 г.)		
	Седмица 12	Седмица 52
	поръчителна доза устекинумаб	поръчителна дозаустекинумаб
	n (%)	n (%)
Включени пациенти	44	41
PGA		
PGA на изчистени (0) или минимални (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA на изчистени (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 респондери	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 респондери	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 респондери	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Пациенти с CDLQI > 1 на изходно ниво	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 или 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI е инструмент в дерматологията за оценка на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скората ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания.

Едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аminosалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 9). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 9: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1 *		UNITI-2**	
	Плацебо = 247	Препоръчителна доза устекинумаб n = 249	Плацебо = 209	Препоръчителна доза устекинумаб n = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или настъпила клинична ремисия 70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNF α терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

^a p < 0,001

^b p < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмициот започване с индукционната доза)

	Плацебо* n = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици n = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици n = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^b
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^b	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNF α терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^b	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или настъпила клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNFα терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNFα терапия

a $p < 0,01$

б $p < 0,05$

в номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в продължението на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скор е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; n = 26), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобриенето на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се запазва през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образоването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Болест на Crohn при деца

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 48 педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg в междинен анализ на многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 52 седмици лечение (8 седмици индукционно и 44 седмици поддържащо лечение). Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойнослеп поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 52,1% (25/48) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI $>12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 93,8% (45/48).

В таблица 11 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 11: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 23	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 25	Общ брой пациенти N = 48
Клинична ремисия *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия без кортикостероиди§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Клиничен отговор †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Ендоскопски отговор £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди Седмица М-44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скор по PCDAI $\geq 12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скор SES-CD $\geq 50\%$ или скор SES-CD ≤ 2 при пациенти с изходен скор SES-CD ≥ 3 .

Коригиране на честотата на приложение

Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор (loss of response, LOR) въз основа на скор по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация с тегло най-малко 40 kg е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението

Средната промяна спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно -11,17 mg/l (24,159) и -538,2 mg/kg (1271,33).

Качество на живот, свързано със здравето

Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният метаболитен път на устекинумаб не е известен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориатичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране всерумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn след интравенозна доза от ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 µg/ml до 2,24 µg/ml и от 0,61 µg/ml до 0,76 µg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориатичен артрит.

Коригиране на честотата на приложение

Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на Crohn рандомизиранияте участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат по-ниски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не

са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от C-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на $\pm 20\%$ от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с псориазис, на възраст от 6 до 17 години, лекувани с препоръчителната доза според телесното тегло, са сравними с тези при възрастната популация с псориазис, лекувана с доза за възрастни. Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти на възраст 12-17 години с псориазис (CADMUS), лекувани с половината от препоръчителната доза според телесното тегло, са значително по-ниски от тези при възрастни пациенти.

Серумните концентрации в стационарно състояние при педиатрични пациенти с болест на Crohn с тегло най-малко 40 kg са сравними с тези при възрастната популация с болест на Crohn.

Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза I за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо дозиране при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългопашати макаци

не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
2 години

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

Отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C еднократно за период максимум до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника.

Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона или предварително напълнена спринцовка в картонената опаковка, за да

се предпази от светлина.

Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30°C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор

0,5 ml разтвор във флакон от стъкло тип I с обем 2 ml, затворен със запушалка от бутилова гума спокритие.

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,5 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана и предпазител на иглата. Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в спринцовка от стъкло тип I 1 ml с фиксирана игла от неръждаема стомана и предпазител на иглата. Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

Yesintek се разпространява в опаковка по 1 флакон или опаковка по 1 предварителнонапълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът във флакона Yesintek или предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако съдържа видими чужди частици. Преди прилагане Yesintek трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Yesintek не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона и спринцовката, не трябва да се използва. Yesintek се доставя като стерилен флакон за еднократна употреба или предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба. Спринцовката, иглата и флаконът не трябва да се използват повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Когато се използва еднородов флакон, препоръчва се използването на спринцовка от 1 ml с игла 27G, ½ инч (13 mm).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор

EU/1/24/1892/001

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/24/1892/002

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/24/1892/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб (ustekinumab) в 1 ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в миеломна клетъчна линия на мишки с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инжекционен разтвор

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт, като pH на състава е от 5,7 до 6,3. Осмолалитетът на разтвора е от 274 до 342 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Плаков псориазис

Yesintek е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

Yesintek, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Yesintek е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към

конвенционалната терапия или към антагонист на TNF α или имат медицински противопоказания за такива терапии.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които Yesintek е показан.

Дозировка

Плаков псориазис

Препоръчителната дозировка на Yesintek е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата 90 mg (вж. точка 5.1, таблица 4).

Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчваната дозировка на Yesintek е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на 65 и повече години (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с Yesintek при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Yesintek при деца с псориазис на възраст под 6 години или при деца с псориатичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на предварително напълнената спринцовка за дозировката и начина на приложение при педиатрични пациенти на 6 и повече години с псориазис.

Болест на Crohn

В схемата на лечение първата доза на Yesintek се прилага интравенозно. За дозировката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg Yesintek трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза

от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението с устекинумаб. При пациентите, които са се повлияли от лечението с устекинумаб, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст

Не е необходима коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Yesintek не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Yesintek при лечение на болестта на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg или улцерозен колит все още не са установени. Липсват данни. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на концентрата за инфузионен разтвор и на предварително напълнената спринцовка за дозирането и начина на приложение при педиатрични пациенти с болест на Crohn и тегло най-малко 40 kg.

Начин на приложение

Yesintek 45 mg и 90 mg предварително напълнени писалки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират Yesintek, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество Yesintek съгласно указанията в листовката. Подробни указания за приложение са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният

номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Yesintek при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение със Yesintek пациентите трябва да се изследват за туберкуозна инфекция. Yesintek не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкуозна инфекция трябва да започне преди приложението на Yesintek. Антитуберкуозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение със Yesintek при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Yesintek, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Yesintek не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на устекинумаб при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на Yesintek трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрене е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдение са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението със Yesintek.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно със Yesintek. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението със Yesintek трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имunosупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват Yesintek, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение със Yesintek не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1)

Съпътстваща имunosупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб.

В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда едновременната употреба на други имunosупресори и Yesintek или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали Yesintek може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на Yesintek трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните изпитвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на 65-годишна възраст и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Съдържание на полисорбат 80 (E 433)

За 45 mg предварително напълнена писалка

Yesintek съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E 433) във всяка 45 mg/0,5 ml предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции, поради което пациентът/болногледачът трябва да бъде инструктиран да информира лекаря си, ако има известни алергии.

За 90 mg предварително напълнена писалка

Yesintek съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E 433) във всяка 90 mg/ml предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции, поради което пациентът/болногледачът трябва да бъде инструктиран да информира лекаря си, ако има известни алергии.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с устекинумаб.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често едновременно приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези едновременно приемани лекарствени продукти. Основа на

този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани едновременно с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от едновременната употреба на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит, или от предшестваща експозиция на анти-TNF α средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn, или от предшестваща експозиция на биологични лекарствени продукти (т.е. анти-TNF α средства и/или ведолизумаб) при пациенти с улцерозен колит

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават едновременно CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, едновременната употреба на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит едновременната употреба на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж.точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията със Yesintek, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със Yesintek за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориастичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежелани реакции

Системо-органични класове	Честота: Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигоид, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а

процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клиничните проучвания за псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 на 100 пациенто-години проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент на 929 пациенто-години проследяване) в сравнение с 0,23 при пациенти, лекувани с плацебо (1 пациент на 434 пациенто-години проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 на 100 пациенто-години проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (4 пациенти на 929 пациенто-години проследяване) в сравнение с 0,46 при пациенти, лекувани с плацебо (2 пациенти на 433 пациенто-години проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 година; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизиран коефициент на честота = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит с устекинумаб са наблюдавани обрив и уртикария при <1% от пациентите (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9. Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC05.

Yesintek е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва специфично с общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин IL-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rb1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или IL-23, които вече са свързани с IL-12Rb1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медирана цитотоксичност за клетки с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, като макрофаги и дендритни клетки, като и двата цитокини участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4+ Т-клетките към Т1 хелперен (Th1) фенотип. IL-23 индуцира пътя на Т-17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедираните заболявания като псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23, устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин, по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб за най-малко 3,5 години, са постигнали антитяло-отговори към пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, които не са получавали системно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб, и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, MTX или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна

терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията с устекинумаб в първоначалната си схема на дозиране, след като подобренето им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скор на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр.(%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр.(%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр.(%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр.(%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр.(%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a $p < 0,001$ за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (РВО)

^б ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

^б $p = 0,012$ за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението ($p < 0,001$). Подобни

результати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1вата година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) ($p < 0,001$). На 18тия месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3та година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на $\geq 50\%$ подобрение по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрение спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. Подобрението се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрение се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (Visual Analogue Scale, VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и въпросникът за работни ограничения (Work Limitations Questionnaire, WLQ) също показват значително подобрение във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) α . В проучване 2, повечето пациенти (58%, $n = 180$) са били лекувани с едно или повече анти-TNF α средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF α лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на

пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит
Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	206	205	204	104	103	105
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^r	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^r	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^r	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = NS$

^r Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA засегната псориатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор

(PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрение в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават едновременно MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF α средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоростите за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скората за ентезит и числено подобрение (не е статистически значимо) в скората за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренията в скората за ентезит и в скората за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор

Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмица в общия модифициран vdH-S скор (среден $\pm$ SD скор е $0,97 \pm 3,85$ в групата на плацебо, в сравнение с $0,40 \pm 2,11$ и $0,39 \pm 2,40$ при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от едновременната употреба на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрение на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо $\geq 0,3$ подобрение на HAQ-DI скората спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрение на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрение в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрение в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрение на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията). Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация с псориазис

и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активност на болестта на Crohn [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] от ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скор с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Едновременно приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аminosалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg (вж. точка 4.2 от КХП на Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор), фиксирана доза от 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предишни анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% са имали непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 5). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациенти, лекувани с устекинумаб, и продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата със стъпаловидно дозиране, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това се препоръчва стъпаловидно дозиране за интравенозната индукционна доза.

Таблица 5: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Препоръчителна доза устекинумаб N = 249	Плацебо N = 209	Препоръчителна доза устекинумаб N = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия 70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNF α терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

^a p < 0,001

^b p < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2.

Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^c
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
които не са лекувани досега с антиTNF α терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са

рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNFα терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNFα терапия

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^b номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения за безопасност при удължаване на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор за 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в резултата за SES-CD е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8), отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; $n = 26$), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на 39

дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-големо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2, в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобриеното на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се запазва през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образуването на анти-устекинумаб антитела е свързано както с повишен клирънс, така и с намалена ефикасност на устекинумаб, с изключение на пациенти с болест на Crohn, при които не се наблюдава намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с устекинумаб в една или повече подгрупи от педиатричната популация при болестта на Crohn. Предварително напълнената писалка не е проучена в педиатричната популация и не се препоръчва за употреба от педиатрични пациенти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на време за достигане на максималната серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение от 90 mg подкожно при здрави индивиди. Средните стойности на t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави индивиди.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният метаболитен път на устекинумаб е неизвестен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориаичен артрит, болест на Crohn и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания за псориазис и псориаичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб ($C_{\max}$ и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата след еднократно интравенозно приложение в дози, вариращи от 0,09 mg/kg до 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение в дози, вариращи от приблизително 24 mg до 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn след интравенозна доза от ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 µg/ml до 2,24 µg/ml и от 0,61 µg/ml до 0,76 µg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис артрит.

Коригиране на честотата на приложение

Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на Crohn рандомизиранияте участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат пониски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn вариабилността в клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, като телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на ± 20% от

типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Едновременната употреба на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ не показват влияние на тютюна или алкохола върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Предварително напълнената писалка не е проучена в педиатричната популация и не се препоръчва за употреба от педиатрични пациенти.

Регулиране на ензимите CYP450

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на ензимите CYP450 са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е проучване за лекарствено взаимодействие фаза 1, проучване CNTO1275CRD1003, за да се оцени ефектът на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо дозиране при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (субстрат CYP1A2), варфарин (субстрат CYP2C9), омепразол (субстрат CYP2C19), декстрометорфан (субстрат CYP2D6) или мидазолам (субстрат CYP3A), когато се прилагат едновременно с устекинумаб при одобрената препоръчителна доза при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност за органите) за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително фармакологични оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употреба на аналогично анти тяло към IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучванията при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвидена за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин

L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат

Полисорбат 80 (E 433)

Захароза

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

Отделните предварително напълнени писалки могат да се съхраняват при стайна температура до 30°C еднократно за период максимум до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне. Датата на изхвърляне не трябва да надвишава първоначалния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж предварително напълнената писалка е съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това кое от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, отделни предварително напълнени писалки могат да се съхраняват при стайна температура до 30°C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
0,5 ml разтвор в спринцовка 1 ml от стъкло тип I с фиксирана игла от неръждаема стомана, сглобена с компоненти на предварително напълнена писалка.

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 ml разтвор в спринцовка 1 ml от стъкло тип I с фиксирана игла от неръждаема стомана, сглобена с компоненти на предварително напълнена писалка.

Yesintek се предлага в опаковка от 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът в предварително напълнената писалка Yesintek не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на твърди частици или промяна на цвета преди подкожно приложение. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт на външен вид.

Лекарственият продукт не трябва да се използва, ако разтворът е с променен цвят или мътен, или ако съдържа видими чужди частици. Преди приложение Yesintek трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Yesintek не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал в предварително напълнената писалка, не трябва да се използва. Yesintek се доставя като

стерилна, предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Предварително напълнената писалка никога не трябва да се използва повторно. Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/24/1892/005

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/24/1892/006

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТОВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Biocon Biologics Limited.

Block No. B1 , B2, B3, B5 Q13 of Q1 and W20 &
Unit S 18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone,
Plot No.2. 3, 4 & 5, Phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra Post,
Bengaluru-560 099
Индия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne,
Dublin,
D09 C6X8
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: EDTA динатриев сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов монохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза, натриев хидроксид и хлороводородна киселина, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
130 mg/26 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката. Само за еднократно приложение.
Интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ
ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след разреждане Да не се разклаща.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

130 mg/26 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, Е 433, натриев хидроксид и хлороводородна киселина, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
45 mg/0,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yesintek 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ
ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 натриев хидроксид и хлороводородна киселина), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
45 mg/0,5 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) еднократно за период максимум до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yesintek 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР НА СПРИНЦОВКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

Подкожно приложение



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ
ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45
mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 натриев хидроксид и хлороводородна киселина), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
90 mg/1 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за един период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yesintek 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ДА СЕ ПОСОЧВАТ ВЪРХУ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ БЛИСТЕР ЛЕНТАТА НА СПРИНЦОВКАТА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор
устекинумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

Подкожно приложение



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ
ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90
mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА С ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
45 mg/0,5 ml
1 еднородова предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разклащайте.
Подкожно приложение
Прочетете листовката преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) еднократно за период максимум до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Yesintek 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), натриев хидроксид, хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
90 mg/1 ml
1 еднородова предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не разклащайте.
Подкожно приложение
Прочетете листовката преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) еднократно за период максимум до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1892/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yesintek 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Този листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как ще се прилага Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Какво представлява Yesintek

Yesintek съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антителио. Моноклоналните антители са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek се използва за лечение на Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- Ако сте алергични към устекинумаб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна инфекция, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди лечението. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди лечението. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Yesintek. Вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek информирайте Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция или ако имате някакви необичайни отвори по кожата (фистули).**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или понезасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Yesintek не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Yesintek. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца с болест на Крон и тегло под 40 kg, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Yesintek, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от врождени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа натрий

Yesintek съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Преди да Ви бъде приложен обаче, Yesintek се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий.

Yesintek съдържа Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 10,4 mg полисорбат 80 (Е 433) във всеки флакон от 130 mg/26 ml, което е еквивалентно на 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще се прилага Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на болест на Крон.

Вашият лекар ще Ви приложи Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор чрез капково

вливане във вената на ръката (интравенозна инфузия) в продължение на най-малко един час. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

- Лекарят ще изчисли препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще Ви бъде приложена следващата доза 90 mg Yesintek чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция) след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици.

Деца с болест на Крон и тегло най-малко 40 kg

- Лекарят ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≥ 40 to ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще получите следващата доза 90 mg Yesintek чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция) след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици.

Как се прилага Yesintek

- Първата доза Yesintek за лечение на болест на Крон се прилага от лекаркапково във вена в ръката (интравенозна инфузия).

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно прилагането на Yesintek.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте забравили или сте пропуснали часа си за прилагане на доза, свържете се с Вашия лекар за планиране на нов час.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи Yesintek (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
- затруднено дишане или преглъщане
- ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

Реакции, свързани с инфузията – ако се лекувате за болестта на Крон, първата доза на Yesintek ще се приложи капково във вена (интравенозна инфузия). Някои пациенти получават сериозни алергични реакции по време на инфузията.

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегнат до 1 на 100 души)

Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Yesintek, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат досериозни усложнения.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж болка на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голям участък от тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптоми на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутина, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yesintek

- Yesintek 130 mg концентрат за инфузионен разтвор се прилага в болница или клиника и несе налага пациентите да го съхраняват или да боравят с него.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката“).
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- ако продуктът е бил енергично разклатен.
- ако обкатката е счупена.

Yesintek е само за еднократна употреба. Разреденият инфузионен разтвор или неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.
- Други съставки: EDTA динатриев сол дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80 (E433), захароза, Натриев хидроксид (за корекция на pH), Хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт концентрат за инфузионен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 30 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния

представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за разреждане:

Yesintek концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Yesintek въз основа на теглото на пациента (вж. точка 3, Таблица 1, Таблица 2). Всеки флакон Yesintek от 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб.
2. Изтеглете и изхвърлете от инфузионния сак от 250 ml обем от разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема Yesintek, който трябва да се добави. (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон Yesintek, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml).
3. Изтеглете 26 ml Yesintek от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак от 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. Преди приложението проверете визуално разределения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
5. Приложете разределения разтвор за период от най-малко един час. След като се разреди, прилагането на инфузионния разтвор трябва да се извърши в рамките на дванадесет часа след разреждането в инфузионния сак.
6. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерилен, апирогенен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
7. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Съхранение

Ако е необходимо, разределеният инфузионният разтвор може да се съхранява на стайна температура. Прилагането на инфузионния разтвор трябва да се извърши в рамките на 12 часа след разреждането в инфузионния сак. Да не се замразява. Не връщайте в хладилника след разреждане.

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Yesintek на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как да използвате Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Какво представлява Yesintek

Yesintek съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Yesintek намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Yesintek се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да

използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Yesintek се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Yesintek, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да сте сигурни, че сте уведомили Вашия лекар за всяко заболяване, което имате, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Yesintek. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek информирайте Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**

- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или понезасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориастичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Yesintek не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Yesintek. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон и тегло под 40 kg или при деца на възраст под 18 години с псориастичен артрит, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Yesintek, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте

получавали Yesintek по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа Полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 45 mg/0,5 ml PFS/флакон, което е еквивалентно на 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето Ви имате установени алергии.

3. Как да използвате Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболяванията, за които е показано лекарството.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Yesintek. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Yesintek след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Yesintek, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Yesintek на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Yesintek.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Yesintek.

- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Yesintek след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Yesintek

- Yesintek се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Yesintek може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Yesintek самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Yesintek вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.
Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yesintek

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Yesintek, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Yesintek (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане;
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж;

- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
 - инфекциите на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
 - възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
 - херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегнат до 1 на 100 души)
- Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Yesintek, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипозни симптоми, нощно потене, загуба на телло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или екسفолитивен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)

- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голям участък от тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yesintek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);

- ако продуктът е бил енергично разклатен;
- ако обкатката е счупена.

Yesintek е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза, натриев хидроксид (за регулиране на pH), Хлороводородна киселина (за регулиране на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 2 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Указания за приложение

В началото на лечението Вашият доставчик на медицински грижи ще Ви постави първата инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Yesintek. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Yesintek с други течности за инжекция.
- Не разклащайте флаконите Yesintek. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

1. Проверете броя на флаконите и подгответе материалите:

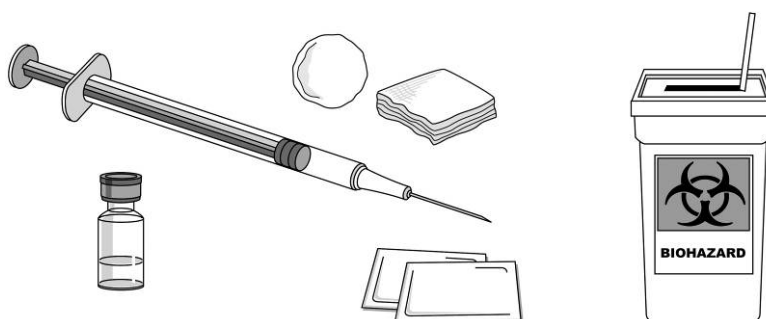
Извадете флакона (флаконите) от хладилника. Оставете флакона да престои около половин час. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура).

Проверете флакона (флаконите), за да се уверите, че:

- броят на флаконите и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
- Ако Вашата доза е 45 mg или по-малко, ще получите един 45 mg флакон със Yesintek.
- Ако Вашата доза е 90 mg, ще получите два 45 mg флакона със Yesintek и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга. Използвайте нова игла и спринцовка за всяка инжекция.
- Флаконът не трябва да се използва и трябва да се изхвърля, ако:
- това не е правилното лекарство
- минал му е срокът на годност
- флаконът е повреден и запечатването е разкъсано.
- разтворът във флакона не е бистър, безцветен до бледожълт
- разтворът е с променен цвят или мътен, и съдържа чужди частици
- разтворът е замразен.

Деца с педиатричен псориазис с тегло под 60 kg се нуждаят от доза, по-ниска от 45 mg. Уверете се, че знаете точното количество (обем), което трябва да изтеглите от флакона и вида на спринцовката, необходимата за дозиране. Ако не знаете необходимите количество или вид на спринцовката, свържете се с Вашия медицински специалист за допълнителни указания.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват спринцовка, игла, антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за изхвърляне на остри предмети (вж. фигура 1).



Фигура 1

2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 2)

- Yesintek се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

Фигура 2

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

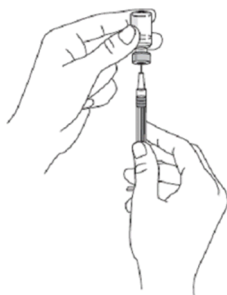
3. Пригответе дозата:

- Свалете капачката на флакона. (вж. фигура 3)



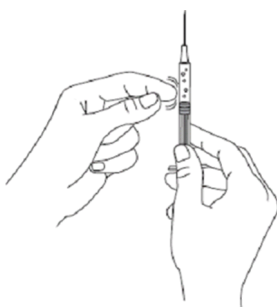
Фигура 3

- Не сваляйте запушалката.
- Почистете запушалката с антисептичен тампон.
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Вземете спринцовката и свалете капачката на иглата.
- Не докосвайте иглата и не я опирайте в други предмети.
- Вкарайте иглата през гумената запушалка.
- Обърнете флакона и спринцовката надолу.
- Изтеглете буталото на спринцовката, докато не се напълни с количеството течност, както е предписано от Вашия лекар.
- Важно е иглата през цялото време да е в течността. Това предотвратява образуването на въздушни мехурчета в спринцовката. (вж. фигура 4)



Фигура 4

- Извадете иглата от флакона.
- Задръжте спринцовката с иглата нагоре, за да проверите дали в течността няма въздушни мехурчета.
- Ако има мехурчета, потупайте спринцовката леко с пръст, докато изплуват на повърхността. (вж. фигура 5)



Фигура 5

- Тогава натиснете буталото, докато целият въздух (но не и течност) излезе.
- Не поставяйте инжекцията легнала и не опирайте иглата в други предмети.

4. Инжектирайте дозата:

- Леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Въведете иглата в захванатата кожа.
- Натиснете буталото с палец така, че да се инжектира цялата течност. Натискайте бавно и равномерно, като едновременно с това леко притискате кожата.
- Когато буталото стигне до края, извадете иглата и пуснете кожата.

5. След инжектиране:

- Притиснете антисептичната кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки и игли трябва да се поставят в непробиваем контейнер като

контейнера за остри предмети. За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно иглите и спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.

- Празните флакони, антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.

Произведено от:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Ireland

Предлага се на пазара от:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Ireland, D13 R20R

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Yesintek на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как да използвате Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Yesintek съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Yesintek намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Yesintek се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Yesintek се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Yesintek, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Yesintek. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek информирайте Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или понезасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други

имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Yesintek не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Yesintek. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон с тегло под 40 kg или при децана възраст под 18 години с псориатичен артрит защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Yesintek, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не

- препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа Полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 45 mg/0,5 ml PFS/флакон, което е еквивалентно на 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето Ви имате установени алергии.

3. Как да използвате Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Yesintek.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Yesintek. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Yesintek след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Yesintek, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Наличен е флакон от 45 mg за деца, които трябва да получат по-малко от цялата доза 45 mg.
- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Yesintek на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Yesintek.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Yesintek.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Yesintek след 8 седмици, а след това навсеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Yesintek

- Yesintek се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Yesintek може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Yesintek самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Yesintek вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yesintek

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Yesintek, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Yesintek (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.

- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегнат до 1 на 100 души)

Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Yesintek, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат досериозни усложнения.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане

- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голям участък от тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигOID)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yesintek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Yesintek може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на

която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- След датата за изхвърляне, посочена върху картонената опаковка, след като е съхранявана при стайна температура, т.е. повече от 30 дни при 30°.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Yesintek е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза, Натриев хидроксид (за корекция на pH), Хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8

Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

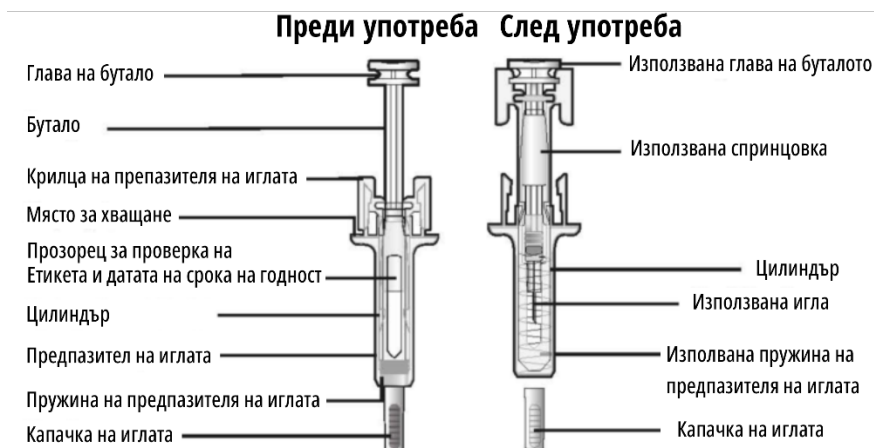
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката
Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Указания за приложение

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

Указания за поставяне на инжекция Yesintek.

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Виен Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Yesintek. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Yesintek с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Yesintek. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата, докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете цилиндъра на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, крилца на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не се опитвайте да премахнете предпазителя на иглата от предварително напълнената спринцовка
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една 45 mg предварително напълненаспринцовка Yesintek; ако Вашата доза е 90 mg, ще получите две 45 mg предварително напълнени спринцовки Yesintek и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга;
- това е правилното лекарство;

- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- Разтворът в предварително напълнената спринцовка е бистър, безцветен до бледожълт
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.
- Пригответе всичко, от което се нуждаете, и поставете на добре осветена чиста и плоска повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

Информация за съхранение

Предварително напълнените спринцовки Yesintek трябва да бъдат охладени в хладилник при 2 °C до 8 °C (36 °F до 46 °F) в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина до момента на употреба.

- Не замразявайте. Не разклащайте.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват при стайна температура до 30 °C (86 °F) за максимален период от не повече от 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.
- След като спринцовката е била съхранявана при стайна температура, тя не трябва да се връща в хладилника.
- Изхвърлете спринцовката, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура

Пригответе консумативите

Пригответе всичко, от което се нуждаете, и поставете на добре осветена, чиста и плоска повърхност. Консумативите включват

- антисептични кърпички,
- памучен тампон или марля,
- и контейнер за остри предмети
- предписаната Ви доза Yesintek инжекция (вж. фигура 2)



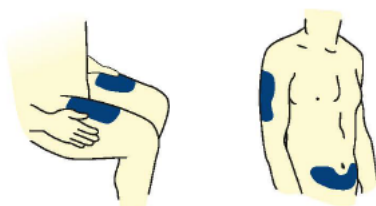
Фигура 2

2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 3)

- Yesintek се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.

- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



Фигура 3

* Областите в синьо се препоръчват като места на инжектиране.

Подгответе мястото за инжектиране

- Изберете добре осветена, чиста, равна работна повърхност.
- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията. Оставете кожата си да изсъхне преди инжектиране.
- Извадете предварително напълнената подложка със спринцовката от картонената опаковка
- Отворете блистера, като отлепите фолиото. Задръжте предпазителя за иглата (както е показано на фигура 4), за да извадите предварително напълнената спринцовка от блистера.

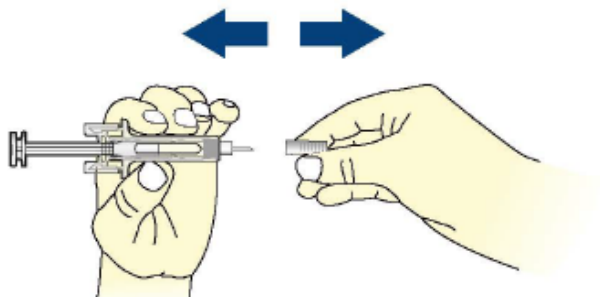


Фигура 4

- Задръжте предварително напълнената спринцовка, като покритата игла сочи нагоре.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 5):

- Капачката на иглата **не** трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете цилиндъра ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.



Фигура 5

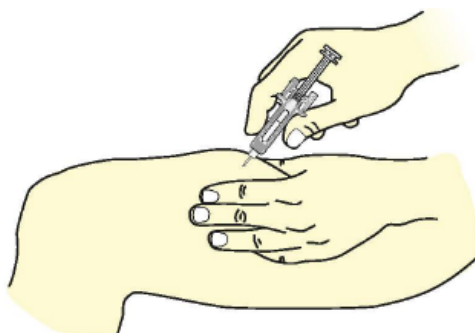
- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или

капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.

- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната без посатвена капачка на иглата. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

4. Инжектирайте дозата:

- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца.
- Не стискайте силно.
- Не изтегляйте буталото.
- С едно бързо движение въведете иглата в кожата, докдето може (вж. фигура 6).



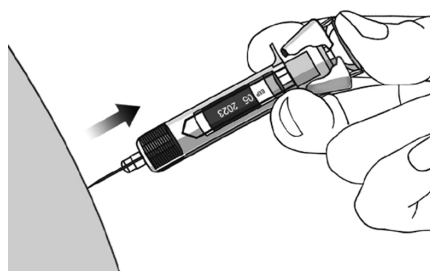
Фигура 6

Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между крилцата на предпазителя на иглата (вж. фигура 7).



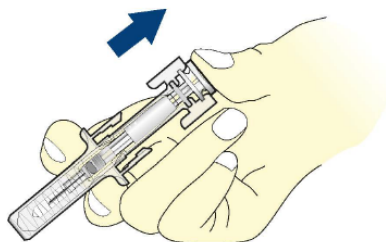
Фигура 7

Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 8).



Фигура 8

Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер, като контейнера за остри предмети (вж. фигура 10). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 10

Произведено от:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Ireland

Предлага се на пазара от:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или настойник, който ще прилага Yesintek на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как да използвате Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Какво представлява Yesintek

Yesintek съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Yesintek намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Yesintek се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да

използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Yesintek се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Yesintek, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Уведомете своя лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Yesintek. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek информирайте Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имunosупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или понезасегнатата

кожа.

- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориаатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно със Yesintek не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани със Yesintek. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон с тегло под 40 kg или при деца на възраст под 18 години с псориаатичен артрит защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Yesintek, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението със Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през дванадесет шест месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е

ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа Полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 90 mg/1 ml PFS, което е еквивалентно на 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето Ви имате установени алергии.

3. Как да използвате Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Yesintek.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Yesintek. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Yesintek след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Yesintek, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Наличен е флакон от 45 mg за деца, които трябва да получат по-малко от цялата доза 45 mg.
- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Yesintek на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Yesintek.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Yesintek.

- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg • Yesintek след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek а може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Yesintek

- Yesintek се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Yesintek може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Yesintek самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Yesintek вижте „Указания за приложение” в края на тази листовка.
Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yesintek

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Yesintek, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи Yesintek (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж

- подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегнат до 1 на 100 души)

Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Yesintek, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат досериозни усложнения.

Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Уведомете Вашия лекар, и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да информирате Вашия лекар незабавно.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност

- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голям участък от тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигOID)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ сеобрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yesintek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Yesintek може също да се съхраняват при стайна температура до 30°C за максимум един период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката,

ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- След датата за изхвърляне, посочена върху картонената опаковка, след като е съхранявана при стайна температура, т.е. повече от 30 дни при 30°.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Yesintek е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E433), захароза, Натриев хидроксид (за корекция на pH), Хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

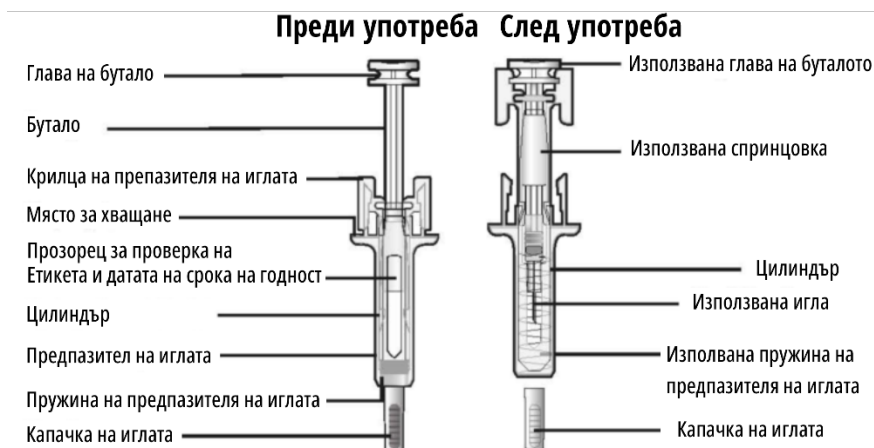
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Указания за приложение

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

Указания за приложение

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Виен Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Yesintek. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Yesintek с други течности за инжекция.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Yesintek. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка:

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете цилиндъра на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте главата на буталото, буталото, крилца на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не се опитвайте да премахнете предпазителя на иглата от предварително напълнената спринцовка
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в инструкцията за това.
- Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното веществов дозова единица са верни:
ако Вашата доза е 90 mg, ще получите една 90 mg предварително напълненаспринцовка Yesintek;
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;

- Разтворът в предварително напълнената спринцовка е бистър, безцветен до бледожълт
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.
- Пригответе всичко, от което се нуждаете, и поставете на добре осветена чиста и плоска повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети.

Информация за съхранение

Предварително напълнените спринцовки трябва да бъдат охладени в хладилник при 2 °C до 8 °C (36 °F до 46 °F) в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина до момента на употреба.

- Не замразявайте. Не разклащайте.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки могат да се съхраняват при стайна температура до 30 °C (86 °F) за максимален период от не повече от 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.
- След като спринцовката е била съхранявана при стайна температура, тя не трябва да се връща в хладилника.
- Изхвърлете спринцовката, ако не се използва в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура

Пригответе консумативите

Пригответе всичко, от което се нуждаете, и поставете на добре осветена, чиста и плоска повърхност. Консумативите включват

- антисептични кърпички,
- памучен тампон или марля,
- и контейнер за остри предмети,
- предписаната Ви доза Yesintek инжекция (вж. фигура 2)

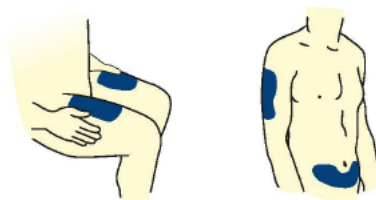


Фигура 2

2. Изберете и подгответе мястото за инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 3)

- Yesintek се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места за инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



Фигура 3

* Областите в синьо се препоръчват като места на инжектиране.

Подгответе мястото за инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода. Не докосвайте лицето или косата, след като сте измили ръцете си.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.
- Извадете предварително напълнената подложка със спринцовката от картонената опаковка
- Отворете блистера, като отлепите фолиото. Задръжте предпазителя за иглата (както е показано на фигура 4), за да извадите предварително напълнената спринцовка от блистера.



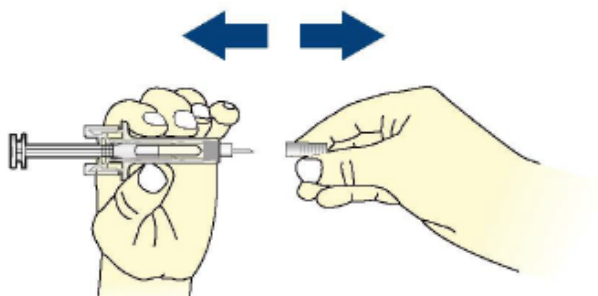
Хванете тук

Фигура 4

- Задръжте предварително напълнената спринцовка, като покритата игла сочи нагоре.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 5):

- Капачката на иглата не трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете цилиндъра ѝ с една ръка.
- Рязко издърпайте капачката на иглата в права посока и я изхвърлете. Докато правитетова, не докосвайте буталото.



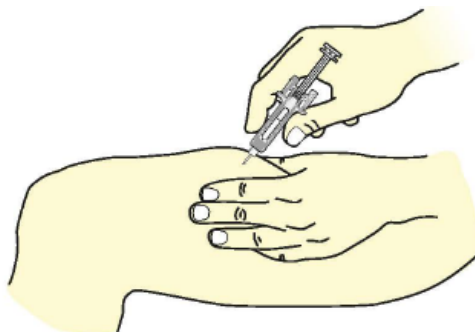
Фигура 5

- Може да забележите въздушен мехур в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната без посатвена капачка на иглата. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или

- фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

4. Инжектирайте дозата:

- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху главата на буталото, а с другата ръка леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не изтегляйте буталото.
- С едно бързо движение въведете иглата в кожата, докдето може (вж. фигура 6).



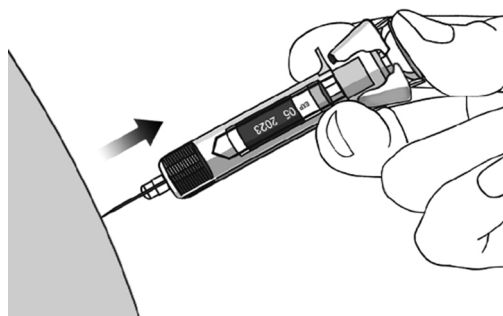
Фигура 6

Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато главата му достигне между крилцата на предпазителя на иглата (вж. фигура 7).



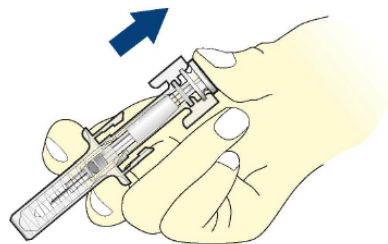
Фигура 7

Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху главата му, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 8).



Фигура 8

Бавно отстранете палеца си от главата на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 9:



Фигура 9

5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети (вж. фигура 10). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 10

Произведено от:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Ireland

Предлага се на пазара от:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ireland, D13 R20R

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как да използвате Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Какво представлява Yesintek

Yesintek съдържа активното вещество устекинумаб, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват специфично с определени протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени имunosупресори. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek, прилаган с помощта на предварително напълнена писалка, се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни

Плаков псориазис

Плаковият псориазис е кожно заболяване, което причинява възпаление, засягащо кожата и ноктите. Yesintek намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Yesintek се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено придружено от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви бъде приложен Yesintek, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви бъде приложен Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от горепосочените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Не забравяйте да уведомите Вашия лекар за всяко заболяване, което имате, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи тест за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато използвате Yesintek. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek уведомете Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е необходимо, защото имunosупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте били лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжектиране)** – рискът от рак може да е по-висок
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с вид ултравиолетова (UV

светлина). Тези лечения могат също да отслабят част от имунната система.

Използването на тези терапии заедно с Yesintek не е проучвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус или лупус-подобен синдром, по време на лечението с устекинумаб. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или болки в ставите.

Сърдечен инфаркт и инсулт

Инфаркт и инсулт са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да се увери, че те се лекуват по подходящ начин. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, увисване на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek в предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18-годишн с псориазис или болест на Крон, защото не е проучван в тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 и повече години и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнена спринцовка или флакон. Вместо това при деца с болест на Крон с тегло най-малко 40 kg трябва да се използва инфузионен разтвор, предварително напълнена спринцовка или флакон.

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18-годишн с псориазисен артрит, или деца с болест на Крон с тегло под 40 kg, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат, докато се използва Yesintek.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, трябва да кажете на лекаря на Вашето бебе за лечението с Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и трябва да използвате подходящ метод за контрацепция, докато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, Вашето бебе може да има по-висок риск от

инфекция.

- Важно е да уведомите лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки 45 mg/0,5 ml предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как да използвате Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е предназначен Yesintek.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да използвате и за какъв период от време.

Възрастни на и над 18 години

Псориазис или псориаатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Yesintek. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза от 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, ще получите следващата доза 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза от 90 mg Yesintek след 8 седмици, след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага на всеки 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Yesintek

- Yesintek се прилага под формата на инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Yesintek може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Yesintek самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Yesintek вижте „Указания за приложение” в края на

тази листовка.

- Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно това, как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yesintek

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Yesintek, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете картонената опаковка на лекарството със себе си, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции (анафилаксия) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщава за алергични белодробни реакции и възпаление на белите дробове при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Уведомете Вашия лекар, незабавно, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- гръдните инфекции са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

- Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Трябва да следите за признаци на инфекция, докато използвате Yesintek. Те включват:

- висока температура, грипозни симптоми, нощно изпотяване, загуба на тегло
- чувство на умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Това може да са признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Също така уведомете Вашия лекар, ако имате някакви отворени порязвания или рани, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата върху по-голяма площ от тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Усещане за умора
- Усещане за замаяност
- Главоболие
- Сърбеж (пруритус)
- Болки в гърба, мускулите или ставите
- Възпалено гърло
- Зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- Инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Зъбни инфекции
- Вагинална гъбична инфекция
- Депресия
- Запушен нос или хрема
- Кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- Усещане за слабост
- Спадане на клепача и увисване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), което обикновено е временно
- Промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)

- Лющене на кожата (ексфолиране на кожата)
- Акне

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата върху по-голяма площ от тялото, което може да бъде сърбящо или болезнено (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна във вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болки в ставите (васкулит).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, които може да бъдат зачервени, сърбящи и болезнени (булозен пемфигOID)
- Кожен лупус или лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yesintek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Yesintek могат да се съхраняват при стайна температура до 30°C еднократно за период максимум до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на картонената опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж предварително напълнената писалка е била съхранявана на стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- След срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- Ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката“);
- Ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- Ако продуктът е бил енергично разклатен.
- Yesintek е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в

предварително напълнената писалка, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за битови отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активно вещество е устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), захароза, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Доставка се като картонена опаковка, съдържаща 1 еднородова, стъклена 1 ml предварително напълнена писалка. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Указания за употреба

Yesintek (устекинумаб) инжекция, за подкожно приложение в предварително напълнена писалка

Прочетете тези Указания за употреба всеки път, когато използвате предварително напълнена писалка Yesintek. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечение.

Важна информация, която трябва да знаете преди да инжектирате Yesintek

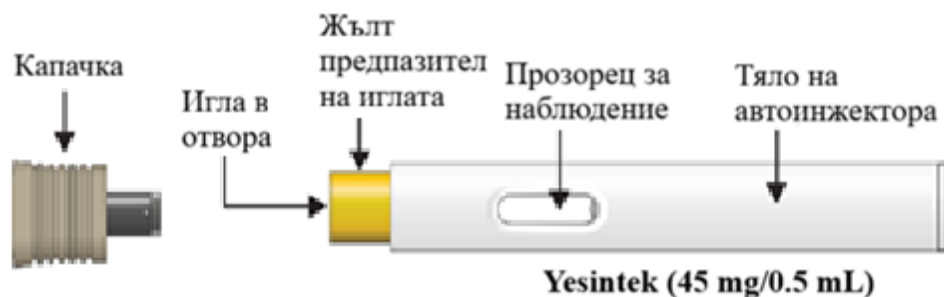
- Yesintek е лекарство, отпускано с рецепта, което се инжектира под кожата (подкожно) с еднократна предварително напълнена писалка.
- Не използвайте повторно предварително напълнена писалка Yesintek. Винаги използвайте нова предварително напълнена писалка Yesintek за всяка инжекция.
- Вашият лекар може да реши, че болногледач може да Ви поставя инжекциите у дома. Вие и Вашият болногледач трябва да получите обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Yesintek, преди да го използвате за първи път.
- Не си инжектирайте сами или на някой друг, докато Вашият медицински специалист не Ви е показал как да инжектирате Yesintek правилно.
- Не използвайте предварително напълнена писалка Yesintek, ако е с изтекъл срок на годност или е повредена.
- Ако дозата Ви е 45 mg, ще получите една предварително напълнена писалка от 45 mg.
- Ако дозата Ви е 90 mg, ще получите две предварително напълнени писалки от 45 mg. Ако получите две предварително напълнени писалки от 45 mg за доза от 90 mg, ще трябва да си направите две инжекции, една след друга.

Информация за съхранение

- Съхранявайте предварително напълнената писалка Yesintek в хладилник при температура между 2°C и 8°C (36°F и 46°F).
- Съхранявайте предварително напълнената писалка Yesintek в оригиналната картонена опаковка, за да я предпазите от светлина преди употреба.
- Ако е необходимо, предварително напълнената писалка Yesintek може да се съхранява при стайна температура между 20°C и 25°C до 30 дни.
- Не използвайте предварително напълнена писалка Yesintek, ако е била оставена на стайна температура за повече от 30 дни. Изхвърлете предварително напълнената писалка Yesintek в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Вижте стъпка 15 за повече информация.
- Не замразявайте предварително напълнената писалка Yesintek.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка Yesintek.
- Пазете Yesintek и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Части на Yesintek предварително напълнена писалка

Фигура А



Подготовка на Yesintek за инжектиране

1. Извадете 1 предварително напълнена писалка Yesintek

Извадете предварително напълнената писалка Yesintek от картонената кутия и я поставете върху чиста, равна повърхност (вижте Фигура Б).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако картонената опаковка изглежда повредена или ако запечатването е нарушено.



Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената писалка Yesintek

- Проверете предварително напълнената писалка Yesintek за повреди (вижте фигура В).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако е повредена.



Фигура В

3. Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност, отпечатан върху етикета на предварително напълнената писалка Yesintek (вижте Фигура Г).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако е с изтекъл срок на годност.



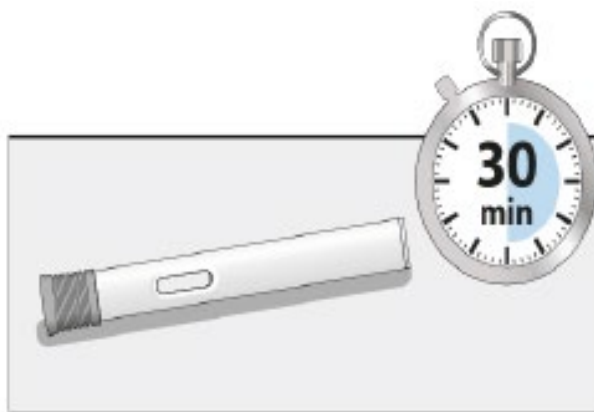
Фигура Г

4. Оставете предварително напълнената писалка Yesintek да се затопли до стайна температура

- Ако предварително напълнената писалка Yesintek е била съхранявана в хладилника, оставете я да престои около 30 минути, за да достигне стайна температура. Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено (вижте фигура Д).

Не затопляйте по друг начин. Например, не я затопляйте в микровълнова фурна, гореща вода или в близост до други източници на топлина.

Не сваляйте капачката, докато не сте готови да инжектирате.



Фигура Д

5. Подгответе консумативите

- Подгответе следните допълнителни консумативи, които не са включени в картонената опаковка:

1 Кърпичка със спирт (вижте Фигура Е)



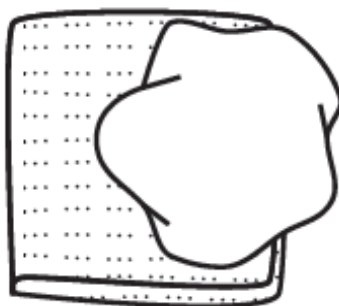
Фигура Е

1 Контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте фигура Ж). Вижте стъпка 15 за указания как да изхвърлите използваната предварително напълнена писалка Yesintek.



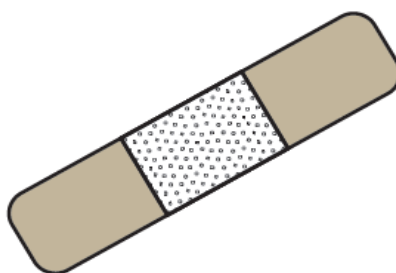
Фигура Ж

1 Марлен тампон или памучен тампон (вижте фигура З)



Фигура 3

1 Лепенка (вижте фигура И)



Фигура И

6. Проверете лекарството

- След като предварително напълнената писалка Yesintek се затопли до стайна температура, проверете лекарството в прозореца за наблюдение (вижте. фигура Й). Лекарството трябва да изглежда бистро и безцветно до бледожълто. Нормално е да видите малки въздушни мехурчета.

Не използвайте, ако лекарството е мътно, с променен цвят или съдържа големи частици.



Фигура Й

7. Изберете мястото на инжектиране

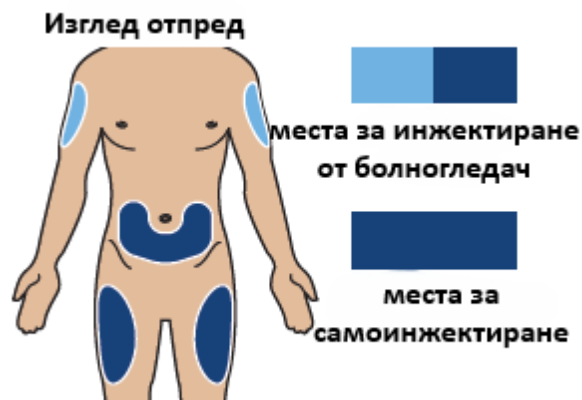
Предната част на бедрото (препоръчително) или

- областта на **стомаха (корема)**, най-малко на 5 cm от пъпа.
- Ако Вашият болногледач Ви поставя инжекцията, можете да използвате и **външната страна на горната част на ръцете** (вижте фигура К):

Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, насинена, зачервена, лющеща се или твърда.

Не инжектирайте в зони с белези или стрии.

Винаги редувайте (сменяйте) местата на инжектиране между инжекциите. Мястото на инжектиране трябва да е на поне на 5 cm от последното място на инжектиране.



Фигура К

8. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране

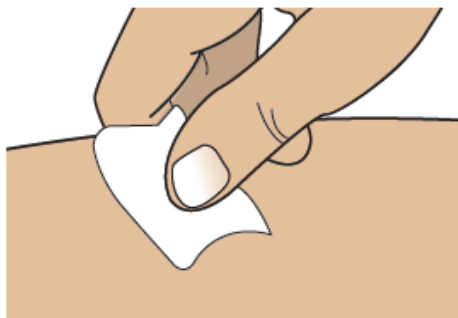
Измийте добре ръцете си със сапун и вода (вижте фигура Л).



Фигура Л

Почистете избраното място на инжектиране с кърпичка със спирт (вижте фигура М). След това го оставете да изсъхне на въздух.

Не докосвайте, не духайте и не размахвайте ръка над мястото на инжектиране, след като сте го почистили.



Фигура М

Инжектиране на Yesintek

9. Свалете капачката на предварително напълнената писалка Yesintek и я изхвърлете

Като държите корпуса на предварително напълнената писалка Yesintek с едната ръка, използвайте другата ръка, за да издърпате капачката на право (вижте фигура Н).

Изхвърлете капачката при битовите отпадъци.

Не поставяйте капачката отново, това може да повреди скритата игла.

Не докосвайте жълтия предпазител на иглата и не поставяйте пръстите си близо до отвора на иглата.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако я изпуснете без капачката.



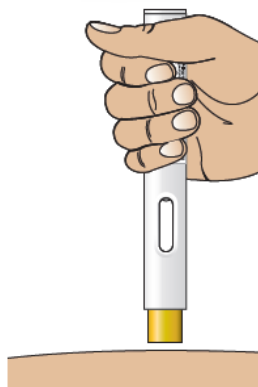
Фигура Н

10. Позиционирайте предварително напълнената писалка Yesintek

Позиционирайте предварително напълнената писалка Yesintek на почистеното място за инжектиране.

Поставете жълтия предпазител на иглата на предварително напълнената писалка плътно върху кожата (под ъгъл от 90 градуса). Уверете се, че виждате прозореца за наблюдение (вижте фигура О).

Поставете
автоинжектора над
мястото за инжектиране



Фигура О

11. Започнете инжектирането

За да започнете инжектирането, притиснете предварително напълнената писалка Yesintek право надолу към кожата (вижте фигура П).

Ще чуете 1-вото щракване, когато инжектирането започне.

Натиснете надолу



Фигура П

12. Задръжте

Дръжте предварително напълнената писалка Yesintek притисната до кожата си и наблюдавайте прозореца.

Прозорецът ще стане напълно жълт (вижте фигура Р) и ще чуете 2-ро щракване. Това може да отнеме до 15 секунди.



Фигура Р

13. Изчакайте 5 секунди

Продължете да държите предварително напълнената писалка и изчакайте 5 секунди, след като прозорецът стане жълт, за да е сигурно, че цялото лекарство е инжектирано (вижте фигура С).



Фигура С

14. Отстранете предварително напълнената писалка от кожата

- Повдигнете предварително напълнената писалка Yesintek право нагоре от кожата (вижте фигура Т).
- Жълтият предпазител на иглата ще се активира, за да се фиксира на място, покривайки иглата.

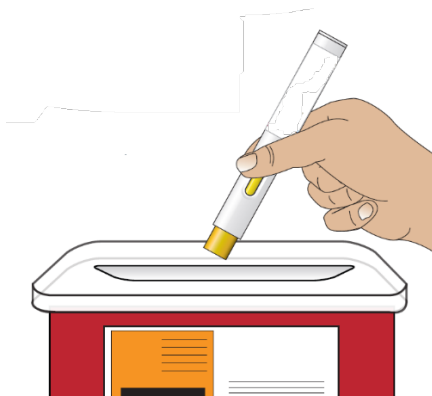


Фигура Т

След инжектиране

15. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка Yesintek

- Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка Yesintek в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте фигура Т).



Фигура У

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домашен контейнер, който:

- е изработен от здрава пластмаса,
- може да се затвори с плътно прилепващ, устойчив на пробиване капак, без да е възможно острите предмети да изпаднат,
- стои изправен и стабилен по време на употреба,
- е устойчив на течове и
- е правилно етиктиран, за да предупреждава за опасни отпадъци вътре в контейнера.

Когато контейнерът за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, трябва да следвате местните указания относно правилния начин за изхвърляне на контейнера за изхвърляне на остри предмети. Може да има държавни или местни разпоредби относно начина, по който трябва да изхвърляте използвани игли и спринцовки.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите отпадъци, освен ако

местните указанията не позволяват това.

Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.

16. Проверете мястото на инжектиране

- Ако има кървене на мястото на инжектиране, можете да притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране (вижте фигура Ф).
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с лепенка.



Фигура Ф

Листовка: информация за потребителя

Yesintek 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Този листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yesintek
3. Как да използвате Yesintek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yesintek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yesintek и за какво се използва

Какво представлява Yesintek

Yesintek съдържа активното вещество устекинумаб, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват специфично с определени протеини в организма.

Yesintek принадлежи към група лекарства, наречени имunosупресори. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Yesintek

Yesintek, прилаган с помощта на предварително напълнена писалка, се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни
- Псориатичен артрит - при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон - при възрастни

Плаков псориазис

Плаковият псориазис е кожно заболяване, което причинява възпаление, засягащо кожата и ноктите. Yesintek намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Yesintek се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено придружено от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви бъде приложен Yesintek за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви.
- подобри физическото Ви състояние.
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви бъде приложен Yesintek за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване.

2 Какво трябва да знаете преди да използвате Yesintek

Не използвайте Yesintek

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.
- Ако не сте сигурни дали някое от горепосочените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Не забравяйте да уведомите Вашия лекар за всяко заболяване, което имате, преди всяко лечение. Също така информирайте Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи тест за туберкулоза, преди да използвате Yesintek. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Yesintek може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато използвате Yesintek. Вижте "Сериозни нежелани реакции" в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Yesintek, уведомете Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към Yesintek.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е необходимо, защото имunosупресорите като Yesintek отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте били лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжектиране)** – рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с вид ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения могат също да отслабят част от имунната система. Използването на тези терапии заедно с Yesintek не е проучвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Yesintek може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Yesintek.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус или лупус-подобен синдром, по време на лечението с устекинумаб. Говорете с Вашия лекар незабавно, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или болки в ставите.

Сърдечен инфаркт и инсулт

Инфаркт и инсулт са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да се увери, че те се лекуват по подходящ начин. Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, увисване на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Yesintek в предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18-годишн с псориазис или болест на Крон, защото не е проучван в тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 и повече години и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнена спринцовка или флакон. Вместо това при деца с болест на Крон с тегло най-малко 40 kg трябва да се използва инфузионен разтвор, предварително напълнена спринцовка или флакон.

Yesintek не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18-годишн с псориазис артрит, или деца с болест на Крон с тегло под 40 kg, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Yesintek

Информирайте Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат, докато се използва Yesintek.
- Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, трябва да кажете на лекаря на Вашето бебе за лечението с Yesintek, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на Yesintek в утробата. Данните от употребата на Yesintek при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Yesintek по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и трябва да използвате подходящ метод за контрацепция, докато използвате Yesintek и поне 15 седмици след последното прилагане на Yesintek.
- Yesintek може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Yesintek по време на бременността си, Вашето бебе може да има по-висок риск от инфекция.

- Важно е да уведомите лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза) не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Yesintek по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Yesintek - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Yesintek не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Yesintek съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,04 mg полисорбат 80 (E 433) във всяка 90 mg/1 ml предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,04 mg/0,5 ml (0,0004 mg/kg/ден). Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3 Как да използвате Yesintek

Yesintek е предназначен за употреба под ръководството и наблюдението на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е предназначен Yesintek.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Yesintek се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Yesintek трябва да използвате и за какъв период от време.

Възрастни на и над 18 години

Псориазис или псориаатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Yesintek. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза от 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза ще получите следващата доза 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Yesintek чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза от 90 mg Yesintek след 8 седмици, след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Yesintek може да се прилага на всеки 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Yesintek

- Yesintek се прилага под формата на инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Yesintek може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Yesintek. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Yesintek самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Yesintek вижте " Указания за приложение" в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно това, как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yesintek

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Yesintek, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете картонената опаковка на лекарството със себе си, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yesintek

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Yesintek

Не е опасно да спрете употребата на Yesintek. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4 Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Информирайте Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции (анафилаксия) са редки при хора, приемащи устекинумаб (могат да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (те може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщава за алергични белодробни реакции и възпаление на белите дробове при пациенти, които получават устекинумаб. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате Yesintek отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- гръдните инфекции са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Yesintek може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да

станат сериозни и да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Трябва да следите за признаци на инфекция, докато използвате Yesintek. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно изпотяване, загуба на тегло
- чувство на умора или задух; упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Това може да са признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате Yesintek, докато инфекцията не бъде излекувана. Също така уведомете Вашия лекар, ако имате някакви отворени порязвания или рани, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата върху по-голяма площ от тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Усещане за умора
- Усещане за замаяност
- Главоболие
- Сърбеж (пруритус)
- Болки в гърба, мускулите или ставите
- Възпалено гърло
- Зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- Инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Зъбни инфекции
- Вагинална гъбична инфекция
- Депресия
- Запушен нос или хрема
- Кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- Усещане за слабост
- Спадане на клепача и увисване на мускулите на едната половина на лицето ("лицева парализа" или "парализа на Бел"), което обикновено е временно
- Промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- Лющене на кожата (ексфолиране на кожата)

- Акне

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Зачервяване и лющене на кожата върху по-голяма площ от тялото, което може да бъде сърбящо или болезнено (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна във вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болки в ставите (васкулит)

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Образуване на мехури по кожата, които може да бъдат зачервени, сърбящи и болезнени (булозен пемфигOID).
- Кожен лупус или лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите за нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате за нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5 Как да съхранявате Yesintek

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Yesintek могат да се съхраняват при стайна температура до 30°C еднократно за период максимум до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на картонената опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж предварително напълнената писалка е била съхранявана на стайна температура (до 30°C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка Yesintek. Продължителното енергично разклащане може да увреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- След срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 "Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката").
- Ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- Ако продуктът е бил енергично разклатен.

Yesintek е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в предварително напълнената писалка, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в

контейнера за битови отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yesintek

- Активното вещество е устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 (E 433), захароза, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Yesintek и какво съдържа опаковката

Yesintek е бистър, безцветен до бледожълт инжекционен разтвор. Доставя се като картонена опаковка, съдържаща 1 еднородна, стъклена 1 ml предварително напълнена писалка. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Ирландия, D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Norge

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Указания за употреба

Yesintek (устекинумаб) инжекция, за подкожно приложение в предварително напълнена писалка

Прочетете тези Указания за употреба всеки път, когато използвате предварително напълнена писалка Yesintek. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето медицинско състояние или лечение.

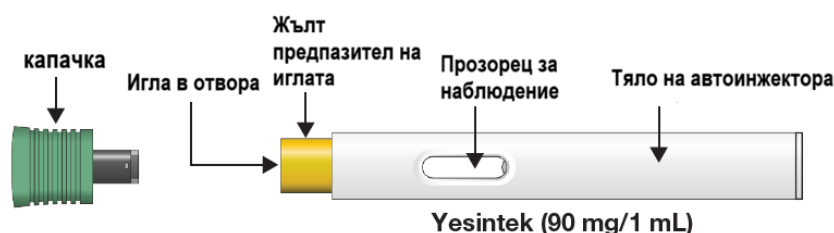
Важна информация, която трябва да знаете преди инжектиране Yesintek

- Yesintek е лекарство, отпускано с рецепта, което се инжектира под кожата (подкожно) с еднократна предварително напълнена писалка.
- Не използвайте повторно предварително напълнена писалка Yesintek. Винаги използвайте нова предварително напълнена писалка Yesintek за всяка инжекция.
- Вашият лекар може да реши, че болногледач може да Ви поставя инжекциите у дома. Вие и Вашият болногледач трябва да получите обучение за правилния начин на приготвяне и инжектиране на Yesintek, преди да го използвате за първи път.
- Не си инжектирайте сами или на някой друг, докато Вашият медицински специалист не Ви е показал как да инжектирате Yesintek правилно.
- Не използвайте предварително напълнена писалка Yesintek, ако е с изтекъл срок на годност или е повредена.
- Ако дозата Ви е 90 mg, ще получите една предварително напълнена писалка от 90 mg.

Информация за съхранение

- Съхранявайте предварително напълнената писалка Yesintek в хладилник при температура между 2°C и 8°C (36°F и 46°F).
- Съхранявайте предварително напълнената писалка Yesintek в оригиналната картонена опаковка, за да я предпазите от светлина преди употреба.
- Ако е необходимо, предварително напълнената писалка Yesintek може да се съхранява при стайна температура между 20°C и 25°C до 30 дни.
- Не използвайте предварително напълнена писалка Yesintek, ако е била оставена на стайна температура за повече от 30 дни. Изхвърлете предварително напълнената писалка Yesintek в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Вижте стъпка 15 за повече информация.
- Не замразявайте предварително напълнената писалка Yesintek.
- Не разклащайте предварително напълнената писалка Yesintek.
- Пазете Yesintek и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Части на Yesintek предварително напълнена писалка



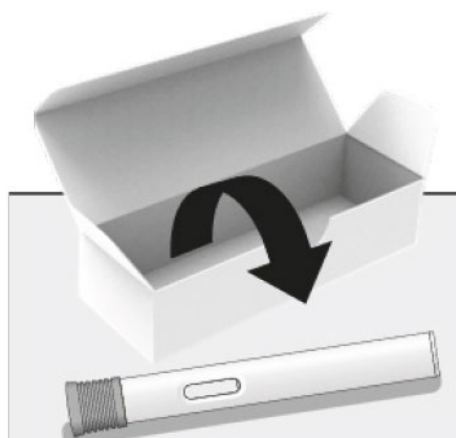
Фигура А

Подготовка на Yesintek за инжектиране

1. Извадете 1 предварително напълнена писалка Yesintek

Извадете предварително напълнената писалка Yesintek от картонената кутия и я поставете върху чиста, равна повърхност (вижте Фигура Б).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако картонената опаковка изглежда повредена или ако запечатването е нарушено.



Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената писалка Yesintek

- Проверете предварително напълнената писалка Yesintek за повреди (вижте фигура В).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако е повредена.



Фигура В

3. Проверете срока на годност

- Проверете срока на годност, отпечатан върху етикета на предварително напълнената писалка Yesintek (вижте Фигура Г).

Не използвайте предварително напълнената писалка Yesintek, ако е с изтекъл срок на годност.



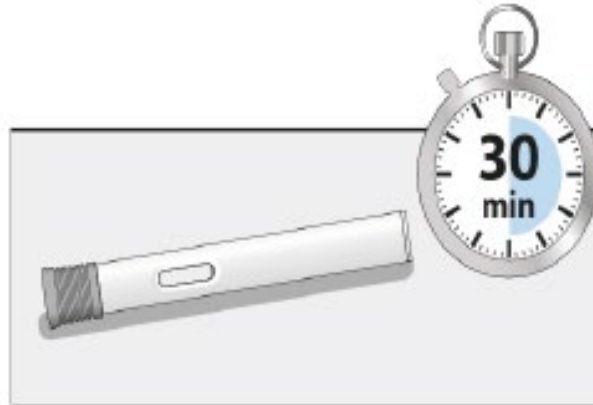
Фигура Г

4. Оставете предварително напълнената писалка Yesintek да се затопли до стайна температура

- Ако предварително напълнената писалка Yesintek е била съхранявана в хладилника, оставете я да престои около 30 минути, за да достигне стайна температура. Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено (вж. фигура Д).

Не затопляйте по друг начин. Например, не я затопляйте в микровълнова фурна, гореща вода или в близост до други източници на топлина.

Не сваляйте капачката, докато не сте готови да инжектирате.



Фигура Д

5. Подгответе консумативите

- Подгответе следните допълнителни консумативи, които не са включени в картонената опаковка:

1 Кърпичка със спирт (вижте Фигура Е)



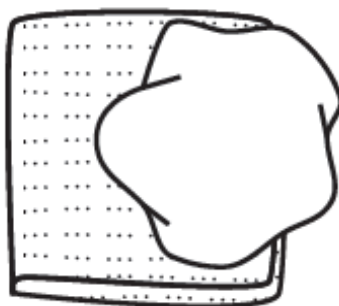
Фигура Е

1 Контейнер за остри отпадъци (вижте фигура Ж). Вижте стъпка 15 за Указания как да изхвърлите използваната предварително напълнена писалка Yesintek.



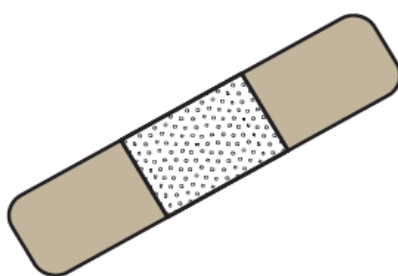
Фигура Ж

1 Марлен тампон или памучен тампон (вижте фигура З)



Фигура З

1 Лепенка (вижте фигура И)



Фигура И

6. Проверете лекарството

След като предварително напълнената писалка Yesintek се затопли до стайна температура, проверете лекарството в прозореца за наблюдение (вж. фигура Й). Лекарството трябва да изглежда бистро и безцветно до бледожълто. Нормално е да видите малки въздушни мехурчета.

Не използвайте, ако лекарството е мътно, с променен цвят съдържа или има големи частици.



Фигура Й

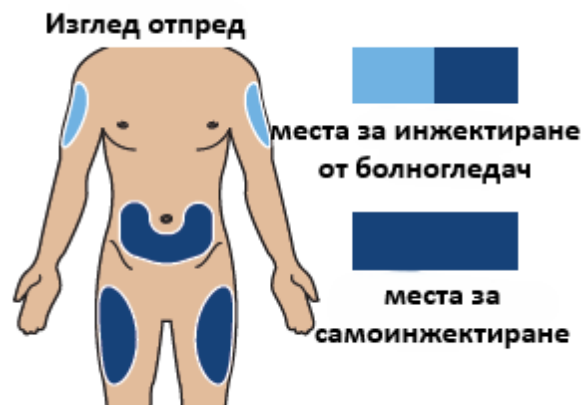
7. Изберете мястото на инжектиране

Предната част на бедрото (препоръчително) или

- областта на **стомаха (корема)**, най-малко на 5 см от пъпа.
- Ако Вашият болногледач Ви поставя инжекцията, можете да използвате и **външната страна на горната част на ръцете** (вижте фигура К):

Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, насинена, зачервена, лющеща се или твърда.

Не инжектирайте в зони с белези или стрии.



Фигура К

8. Измийте ръцете си и почистете мястото на инжектиране

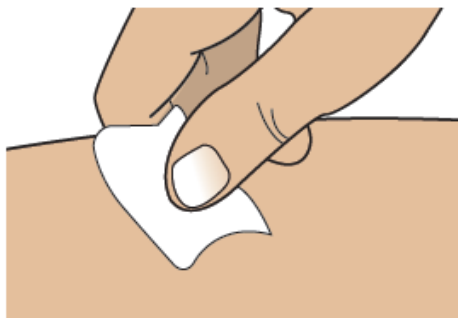
Измийте добре ръцете си със сапун и вода (вижте фигура Л).



Фигура Л

Почистете избраното място на инжектиране с кърпичка със спирт (вижте фигура М). След това го оставете да изсъхне на въздух.

Не докосвайте, не духайте и не размахвайте ръка над мястото на инжектиране, след като сте го почистили.



Фигура М

Инжектиране на Yesintek

9. Свалете капачката на предварително напълнената писалка Yesintek и я изхвърлете
Като държите корпуса на предварително напълнената писалка Yesintek с едната ръка,
използвайте другата ръка, за да издърпате капачката на право (вижте фигура Н).

Изхвърлете капачката при битовите отпадъци.

Не поставяйте капачката отново, това може да повреди скритата игла.

Не докосвайте жълтия предпазител на иглата и не поставяйте пръстите си близо до отвора на иглата.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако я изпуснете без капачката.



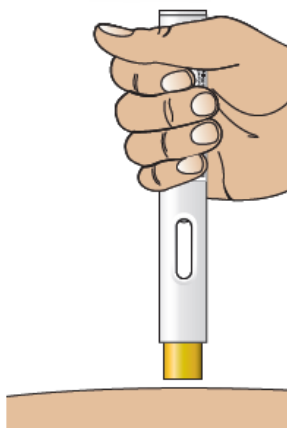
Фигура Н

10. Позиционирайте предварително напълнената писалка Yesintek

Позиционирайте предварително напълнената писалка Yesintek на почистеното място за инжектиране.

Поставете жълтия предпазител на иглата на предварително напълнената писалка плътно върху кожата (под ъгъл от 90 градуса). Уверете се, че виждате прозореца за наблюдение (вижте фигура О).

**Поставете
автоинжектора над
мястото за инжектиране**



Фигура О

11. Започнете инжектирането

За да започнете инжектирането, притиснете предварително напълнената писалка Yesintek право надолу към кожата (вж. фигура П).

Ще чуете 1-вото щракване, когато инжектирането започне.

Натиснете надолу



Фигура П

12. Задръжте

Дръжте предварително напълнената писалка Yesintek притисната до кожата си и наблюдавайте прозореца.

Прозорецът ще стане напълно жълт (вижте фигура Р) и ще чуете 2-ро щракване. Това може да отнеме до 15 секунди.



Фигура Р

13. Изчакайте 5 секунди

Продължете да държите предварително напълнената писалка и изчакайте 5 секунди, след като прозорецът стане жълт, за да е сигурно, че цялото лекарство е инжектирано (вижте фигура С).



Фигура С

14. Отстранете предварително напълнената писалка от кожата

- Повдигнете предварително напълнената писалка Yesintek право нагоре от кожата (вижте фигура Т).
- Жълтият предпазител на иглата ще се активира, за да се фиксира на място, покривайки иглата.

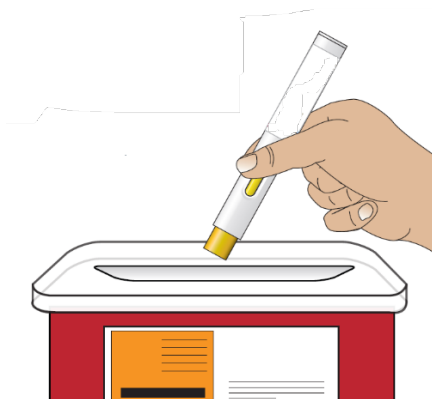


Фигура Т

След инжектиране

15. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка Yesintek

- Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка Yesintek в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте фигура Т).



Фигура У

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, , можете да използвате домашен контейнер, който:

- е изработен от здрава пластмаса,
- може да се затвори с плътно прилепващ, устойчив на пробиване капак, без да е възможно острите предмети да изпаднат,
- стои изправен и стабилен по време на употреба,
- е устойчив на течове и
- е правилно етиктиран, за да предупреждава за опасни отпадъци вътре в контейнера.

Когато контейнерът за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, трябва да следвате

местните указанията относно правилния начин за изхвърляне на контейнера за изхвърляне на остри предмети. Може да има държавни или местни разпоредби относно начина, по който трябва да изхвърляте използвани игли и спринцовки.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите отпадъци, освен ако местните указания не позволяват това.

Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.

16. Проверете мястото на инжектиране

- Ако има кръвене на мястото на инжектиране, можете да притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране (в ижте фигура Ф).
- Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с лепенка.



Фигура Ф