

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a byl připraven s pH 5,7 až 6,3. Osmolalita roztoku je 266 až 326 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu tumor nekrotizujícím faktorem (TNF- α).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tito pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Yesintek koncentrát pro infuzní roztok je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby.

Přípravek Yesintek koncentrát pro infuzní roztok se smí používat pouze k intravenózní indukční dávce.

Dávkování

Dospělí

Crohnova choroba

Léčbu přípravkem Yesintek je nutno zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok musí být složen z počtu injekčních lahviček přípravku Yesintek 130 mg dle popisu v tabulce 1 (ohledně přípravy viz bod 6.6).

Tabulka 1 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Yesintek

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka ^a	Počet 130 mg injekčních lahviček přípravku Yesintek
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se podává 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Starší

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl Yesintek studován, a proto nemůže být dáno žádné dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)
Léčba přípravkem Yesintek se má zahájit jednou intravenózní dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti. Infuzní roztok se má skládat z počtu injekčních lahviček přípravku Yesintek 130 mg dle popisu v tabulce 2 (příprava viz bod 6.6).

Tabulka 2 Zahajovací intravenózní dávkování přípravku Yesintek

Tělesná hmotnost pacienta v době podání	Doporučená dávka ^a	Počet 130mg injekčních lahviček přípravku Yesintek
≥ 40 kg až ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Přibližně 6 mg/kg

První subkutánní dávka se má podat 8 týdnů po intravenózní dávce. Ohledně dávkování následujícího subkutánního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Bezpečnost a účinnost Yesintek při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Yesintek 130 mg je určen pouze k intravenóznímu podání. Má být podáván po dobu alespoň jedné hodiny. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané virem herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku Yesintek pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem Yesintek musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Yesintek nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Yesintek. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Yesintek nutné také zvážit antituberkulózní léčbu. Pacienti používající přípravek Yesintek musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Yesintek nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a jiné malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky. Nebyl proveden žádný studie, která by zahrnovala pacienty, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití ustekinumabu, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zejména pacienti starší 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní léčbou nebo léčbou PUVA v anamnéze, mají být monitorováni pro výskyt nemelanomového kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech za několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku Yesintek okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

Reakce související s infuzí

V klinických studiích byly pozorovány reakce související s infuzí (viz bod 4.8). V poregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi.

Pokud se zjistí závažná nebo život ohrožující reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a ustekinumab se musí vysadit.

Respirační reakce

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první

až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit odpovídající léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v peregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem Yesintek je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Yesintek. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba ustekinumabem vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek Yesintek mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní odpověď na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu.

Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a ustekinumabu nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může ustekinumab ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erythrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si lékaři mají pozorně všimnout příznaků erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba ustekinumabem má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně

kožního lupusu erythematosu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích u pacientů ve věku 65 let a starších pozorovány velké rozdíly v účinnosti a bezpečnosti, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty.

Vzhledem k tomu, že u starší populace všeobecně existuje vyšší riziko infekcí, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah polysorbátu 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 130mg/26ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce, proto musí být pacient/pečovatel poučen, aby informoval svého lékaře, pokud má nějaké známé alergie.

Obsah sodíku

Přípravek Yesintek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce to znamená, že je v podstatě "bez sodíku". Nicméně přípravek Yesintek je ředěn chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) na roztok pro infuzi. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří jsou na kontrolované dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s ustekinumabem.

U novorozenců/ kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno těmito souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. Farmakokinetika ustekinumabu nebyla ovlivněna souběžným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů u pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, nebo předchozí expozicí antagonistům TNF- α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou, nebo předchozí expozicí biologickým léčivým přípravkům (např. antagonisté TNF- α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby, nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby mají používat efektivní metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici ustekinumabu se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání ustekinumabu v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u novorozenců/kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby ustekinumabem a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu ustekinumabem, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých s ustekinumabem byly nasofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou,

Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů). Celkem 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému, MedDRA	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nasální kongesce Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, myalgie, artralgie Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, induraci, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobné. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byl ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 227 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, a výskyt závažných infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,02/pacientorok ve sledovaném období

(289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) oproti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, reprezentujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná míra incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

V intravenózních indukčních studiích s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly po jedné intravenózní dávce hlášeny žádné anafylaktické příhody ani jiné závažné reakce související s infuzí. V těchto studiích hlásilo nežádoucí příhody, které se vyskytly během infuze nebo do jedné hodiny po infuzi, 2,2 % ze 785 pacientů léčených placebem a 1,9 % ze 790 pacientů léčených doporučenou dávkou ustekinumabu. V poregistračním období byly hlášeny závažné reakce související s infuzí, včetně anafylaktických reakcí na infuzi (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let léčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou do 240. týdne v jedné studii fáze 1 a do 52. týdne v jedné studii fáze 3. Obecně byl bezpečnostní profil v této kohortě (n = 71) podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednorázové dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly spojeny s žádnou toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, Anatomicko-terapeutický chemický (ATC) kód: L04AC05.

Yesintek je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobná informace je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky; <https://www.ema.europa.eu/en>

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specifitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12R-1, exprimovaný na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12R-1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje T helper 17 (Th17) cestou.

Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Vazbou na sdílenou podjednotku p40 cytokinů IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy, a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, a tato snížení se zachovala i během udržovací fáze zachovala.

CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobého prodloužení studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) měli dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, podobné odpovědi protilátek na pneumokokové polysacharidové a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesystémovou léčbou psoriázy. Podíly dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8 týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44 týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientů. Primárním kritériem cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jednorázovým intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz tabulka 1, bod 4.2), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placebo. U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba antagonistům TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí antagonistům TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí antagonistům TNF- α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % pacientů odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % pacientů anti- TNF- α terapii netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž tito pacienti nebyli dosud léčeni antagonistům TNF- α (68,6 %) nebo dříve antagonistům TNF- α terapii dostali, ale ta u nich neselhala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 4). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 4: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n = 247	Doporučená dávka ustekinumabu n = 249	Placebo n = 209	Doporučená dávka ustekinumabu n = 209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi 70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100 bodové klinické odpovědi. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, nebo dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů, nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2 souhrnu údajů o ustekinumabu injekční roztok (injekční lahvička) a injekční roztok v předplněné injekční stříkačce).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupinách léčených ustekinumabem (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávkou)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kterí vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kterí dosud nebyli léčeni antagonistou TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kterí vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.

† Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab

‡ Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba antagonistům TNF- α

§ Pacienti, kteří byli vůči antagonistům TNF- α refrakterní/intolerantní

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů odpověď na ustekinumab neudrželo a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta odpovědi byla definována jako CDAI skóre ≥ 220 bodů a zvýšení o ≥ 100 bodů od CDAI skóre na začátku. U těchto pacientů se 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu dávku 90 mg subkutánní injekce ustekinumabu subkutánní injekcí. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u pacientů, u kterých selhaly léčby antagonisty TNF, tak u pacientů, u kterých selhaly konvenční terapie.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním kritériem byla změna výchozího skóre Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jednorázové intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem ($n = 155$, průměr změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem ($n = 97$, průměr změny = -0,7, $p = 0,012$).

Odpověď pacientů s píštělemi

V podskupině pacientů s odtékajícími fistulami při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi fistuly (definováno jako $\geq 50\%$ snížení počtu odtékajících fistul oproti výchozím hodnotám z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease

Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykazali v porovnání s placebem pacienti léčeni ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky smysluplná zlepšení celkového skóre IBDQ a mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem.

Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou, kde nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg v předběžné analýze multicentrické studie fáze 3 (UNITI-Jr) u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] >30) během 52 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 44 týdnů udržovací léčby). Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 52,1 % (25/48) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o >12,5 bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30) byl 93,8 % (45/48).

Tabulka 6 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 6: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 23	90 mg ustekinumabu Každých 12 týdnů n = 25	Celkový počet pacientů n = 48
Klinická remise *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52.1% (25/48)
Klinická remise bez kortikosteroidů §	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8, týdnu indukční léčby v klinické remisi *	64.3% (9/14)	54.5% (6/11)	60.0% (15/25)
Klinická odpověď †	52.2% (12/23)	60.0% (15/25)	56.3% (27/48)
Endoskopická odpověď £	22.7% (5/22)	28.0% (7/25)	25.5% (12/47)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvence dávkování

Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (LOR) na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a oba udržovací dávkovací režimy u pediatrické populace s tělesnou hmotností nejméně 40 kg jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Fekální a sérové zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -11,17 mg/l (24,159), respektive -538,2 mg/kg (1 271,33).

Kvalita života související se zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykazaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po doporučené intravenózní indukční dávce byl medián maximálních sérových koncentrací ustekinumabu, zjištěný 1 hodinu po infuzi, 126,1 $\mu\text{g/ml}$ u pacientů s Crohnovou chorobou.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg .

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg . Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s Crohnovou

chorobou, psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou přibližně 3 týdny.

Linearita dávek

U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších nebo pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly s intravenózním ustekinumabem specifické studie provedeny.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek na ustekinumab, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariace ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, předchozí neadekvátní odpověď na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ± 20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariátů úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studii *in vitro* na lidských hepatocytech byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci enzymů cytochromu P450, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na cytochrom P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou ($n=18$). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6) nebo midazolamu (substrátu CYP3A), při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg léčených doporučenou dávkou založenou na tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné se sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou léčených dávkou na základě tělesné hmotnosti pro dospělé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samic ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45krát vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly 100krát vyšší, než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkrříženě nereaguje s podjednotkou p40 cytokinů IL-12/23 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium- soli EDTA
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
L-Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravek Yesintek se smí ředit pouze pomocí 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného. Přípravek Yesintek se nesmí podávat současně stejnou intravenózní kanylou s dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Chraňte před mrazem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C. Nevracejte do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

26 ml roztoku ve 30 ml injekční lahvičce ze skla třídy I, uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže. Přípravek Yesintek je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

S injekční lahvičkou roztoku přípravku Yesintek se nesmí třepat. Před podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice.

Ředění

Přípravek Yesintek koncentrát pro infuzní roztok se musí ředit a připravovat za použití aseptické techniky.

1. Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Yesintek, které budou potřeba (viz bod 4.2, tabulka 1). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Yesintek obsahuje 130 mg ustekinumabu. Používejte pouze úplné injekční lahvičky přípravku Yesintek.

2. Z 250 ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Yesintek, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Yesintek odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku Yesintek a přidejte je do 250 ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku by měl být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do dvanácti hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem, málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1892/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yesintek 45 mg injekční roztok

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yesintek 45 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23, připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Yesintek 45 mg injekční roztok

Injekční roztok

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a byl připraven s pH 5,7 až 6,3. Osmolalita roztoku je 274 až 342 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčby nesnášejí, nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dětí a dospívajících pacientů ve věku od 6 let a starších, kteří jsou pod nedostatečnou kontrolou nebo nesnášejí jiné systémové léčby nebo fototerapii (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Yesintek, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí nebiologické choroby modifikující antirevmatické přípravky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná nebo odezněla, nebo tyto pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF- α).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, u kterých odpověď buď na konvenční terapii, nebo biologickou terapii nebyla dostatečná, anebo tyto pacienti konvenční nebo biologickou léčbu netolerovali.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Yesintek je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, na které je přípravek Yesintek indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku Yesintek je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg po 4 týdnech, a dále pak každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby neobjevila žádná odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později, a dále pak každých 12 týdnů. U těchto pacientů byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, tabulka 4).

Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku Yesintek je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg po 4 týdnech, a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit končení léčby.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl Yesintek studován, a proto nemůže být dáno žádné dávkovací doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Yesintek u dětí mladších 6 let s psoriázou nebo u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebyla stanovena.

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Doporučená dávka přípravku Yesintek je založena na tělesné hmotnosti, jak je uvedeno níže (tabulka 1 a 2). Yesintek se má podávat v týdnu 0 a 4 a pak dále každý 12. týden.

Tabulka 1 Doporučená dávka přípravku Yesintek u pediatrické populace s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování	Doporučená dávka
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 až ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

K výpočtu objemu injekce (ml) u pacientů s tělesnou hmotností menší než 60 kg použijte následující vzorec: tělesná hmotnost (kg) x 0,0083 (ml/kg) nebo nahlédněte do tabulky 2. Vypočtený objem se musí zaokrouhlit na nejbližší 0,01 ml a podat pomocí 1 ml injekční stříkačky se stupnicí. Pro pediatrické pacienty, kteří potřebují dostat menší než plnou 45 mg dávku, je k dispozici 45 mg injekční lahvička.

Tabulka 2 Objemy injekce přípravku Yesintek u pediatrické populace < 60 kg s psoriázou

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	Dávka (mg)	Objem injekce (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
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

Tělesná hmotnost v době dávkování (kg)	Dávka (mg)	Objem injekce (ml)
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

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

Dospělí

Crohnova choroba

V léčebném režimu se první dávka přípravku Yesintek podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok. K prvnímu subkutánnímu podání dávky 90 mg přípravku Yesintek musí dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, kteří za 8 týdnů po první subkutánní dávce nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi na léčbu při dávkování každých 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1, bod 5.2).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů podle klinického zhodnocení (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 za týdnů po intravenózní indukční dávce nebo za 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem Yesintek lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří na léčbu přípravkem Yesintek odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardní péčí snížit nebo vysadit.

Pokud se při Crohnově chorobě léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

Starší osoby

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl Yesintek studován. Nelze dát žádná dávkovací doporučení.

Pediatrická populace

Pediatrická populace

Crohnova choroba u pediatrických pacientů (pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg)

V léčebném režimu se první dávka přípravku Yesintek podává intravenózně. Ohledně dávkování při intravenózním režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

K prvnímu subkutánnímu podání 90 mg přípravku Yesintek má dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi na dávkování každých 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1, bod 5.2).

Pacientům lze následně přípravek podávat podle klinického posouzení každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo 16 týdnů po úpravě dávky, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby přípravkem Yesintek lze pokračovat v léčbě imunomodulátory, 5-aminosalicyláty (5-ASA), antibiotiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kteří odpověděli na léčbu přípravkem Yesintek, se tyto léky mohou v souladu se standardy péče snížit nebo vysadit.

Bezpečnost a účinnost Yesintek při léčbě Crohnovy choroby u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

45 mg injekční lahvička nebo 45 mg a 90 mg předplněné injekční stříkačky přípravku Yesintek jsou určeny pouze k subkutánní injekci. Pokud je to možné, jako místa vpichu injekce nemají být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zaškolení v subkutánní aplikaci, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek Yesintek aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů však lékař musí náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku Yesintek podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané virem herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku Yesintek pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby přípravkem Yesintek musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Yesintek nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Yesintek. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Yesintek nutné také zvážit antituberkulózní léčbu. Pacienti používající přípravek Yesintek musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a

příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Yesintek nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a jiné malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyly provedeny žádné studie, která by zahrnovala pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití přípravku Yesintek, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zejména pacienti starší 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní léčbou nebo léčbou PUVA v anamnéze, mají být monitorováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech za několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku Yesintek okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

Respirační reakce

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit adekvátní léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených v poregistrační observační studii ustekinumabu byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem Yesintek je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Yesintek. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba ustekinumabem vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek Yesintek mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba ustekinumabem nepotlačuje humorální imunitní odpověď na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu.

Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Yesintek nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může ustekinumab ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si lékaři mají pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky má být zahájena odpovídající léčba. Léčba ustekinumabem má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích u pacientů ve věku 65 let a starších pozorovány velké rozdíly v účinnosti a bezpečnosti, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty. Vzhledem k tomu, že u starší populace všeobecně existuje vyšší riziko infekcí, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah polysorbátu 80 (E 433)

45mg předplněná injekční stříkačka a injekční lahvička

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 45mg/0,5ml předplněné injekční stříkačce / injekční lahvičce, což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce, proto musí být pacient/pečovatel poučen, aby informoval svého lékaře, pokud má on sám nebo jeho dítě nějaké známé alergie.

90mg předplněná injekční stříkačka

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 90mg/ml předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce, proto musí být pacient/pečovatel poučen, aby informoval svého lékaře, pokud má on sám nebo jeho dítě nějaké známé alergie.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s ustekinumabem.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno těmito souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. Farmakokinetika ustekinumabu nebyla ovlivněna souběžným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů u pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, nebo předchozí expozicí antagonistům TNF- α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou, nebo předchozí expozicí biologickým léčivým přípravkům (např. antagonisté TNF- α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby, nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost přípravku ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat efektivní metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici ustekinumabu se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců. Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání ustekinumabu v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu novorozenců/nejsou známy, nicméně riziko infekce u kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno. U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do

organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby ustekinumabem a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu ustekinumabem, uděláno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých v klinických studiích s ustekinumabem byly nasofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly hypersenzitivní závažné reakce z včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici přípravku ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů). Celkem 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému, MedDRA	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nasální kongesce Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté: bolest zad, myalgie, artralgie Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematoma, induraci, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byl ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/ pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 227 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, a výskyt závažných infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových

kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) oproti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, reprezentujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná míra incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce a reakce související s infuzí

Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 1 % pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s plakovou psoriázou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena ve dvou studiích fáze 3 u pediatrických pacientů se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou. První studie byla provedena u 110 pacientů ve věku od 12 do 17 let léčených po dobu až 60 týdnů a druhá studie byla provedena u 44 pacientů ve věku 6 až 11 let léčených po dobu až 56 týdnů. Obecně platí, že nežádoucí účinky hlášené v těchto dvou studiích s údaji o bezpečnosti získávanými po dobu až 1 roku byly podobné těm, které byly pozorovány u dospělých s plakovou psoriázou.

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg s Crohnovou chorobou

Bezpečnost ustekinumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou do 240. týdne v jedné studii fáze 1 a do 52. týdne v jedné studii fáze 3. Obecně byl bezpečnostní profil v této kohortě (n = 71) podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích u dospělých s Crohnovou chorobou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednorázové dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly spojeny s žádnou toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC05.

Yesintek je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobná informace je k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky;
<https://www.ema.europa.eu/en>.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu (IL)-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje aktivitu lidských IL-12 a IL-23 tím, že p40 brání těmto cytokinům v navázání na jejich receptorový protein IL-12Rb1, exprimovaného na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 a IL-23, které jsou již navázány na IL-12Rb1 povrchové receptory buněk. Je proto nepravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému; IL-12 stimuluje Natural Killer (NK) buňky a diferenciaci a aktivaci CD4⁺ T buněk vůči T helperu 1 (Th1) fenotypu, IL-23 indukuje T helperu 17 (Th17) cestou.

Nicméně abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními zprostředkovanými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida, Crohnova choroba.

Vazbou na sdílenou podjednotku p40 cytokinů IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, a tato snížení se zachovala i během udržovací fáze zachovala. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobého prodloužení studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) měli dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, podobné odpovědi protilátek na pneumokokové polysacharidové a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesystémovou léčbou psoriázy. Podíly dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. Dále byl v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované studii porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu cyklosporinem, MTX nebo PUVA, nebo tyto léčby netolerovali, nebo u nich byly kontraindikované.

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Celkem 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdně 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali

placebo v týdnu 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdnech 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každých 12 týdnů. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každých 12 týdnů ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdnu 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo k nejméně k 50 % ztrátě jejich zlepšení skóre PASI docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

Ve studii psoriázy 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. Celkem 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdnu 0 a 4 a dále dostali další dávku v týdnu 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdnu 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdnech 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg). Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

Ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na jinou systémovou léčbu, nebo tuto léčbu nesnášeli, nebo u nich byla kontraindikována. V této studii byla porovnávána účinnost ustekinumabu vůči etanerceptu a hodnocena bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně), s ustekinumabem 45 mg v týdnu 0 a 4, nebo s ustekinumabem 90 mg v týdnu 0 a 4.

Ve studii psoriázy 1 a 2 byly výchozí charakteristiky onemocnění obecně konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami, s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 , a mediánem DLQI (Dermatology Life Quality Index) mezi 10 až 12.

Přibližně jedna třetina subjektů studie (Psoriatické studie psoriázy 1) a jedna čtvrtina subjektů studie (Psoriatické studie psoriázy 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejná závažnost výskyt obtíží byla také pozorována ve studii psoriázy Psoriatickém studie 3.

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 4 a 5).

Tabulka 4 **Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) a Psoriatické studii 2 (PHOENIX 2)**

	Týden 12 2 dávky (týden 0 a týden 4)			Týden 28 3 dávky (týden 0, týden 4 a týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriatická studie 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50 n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75 n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90 n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75 n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)

Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75 n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriatická studie 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50 n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75 n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90 n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze n (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75 n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75 n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).

^b PGA = Celkové studie lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 5 Souhrn klinické odpovědi ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) v týdnu 12

	Psoriatická studie 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50 n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpověď PASI 75 n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpověď PASI 90 n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyhojení nebo minimální léze n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75 n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75 n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

^b p = 0,012 pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

Ve studii psoriázy 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby (p < 0,001). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo PASI 75 u 89 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a u 63 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) (p < 0,001). V 18 měsících (týdnu 76) bylo PASI 75 u 84 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a u 19 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení

léčby). Ve 3. roce (týdnu 148) bylo PASI 75 u 82 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo PASI 75 u 80 % pacientů opětne randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

U pacientů opětne randomizovaných do skupiny s placebem, u kterých byla po ≥ 50 % ztrátě zlepšení PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 % pacientů.

Ve studii psoriázy 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno ve studii psoriázy 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. Ve studii psoriázy 1 bylo oproti placebo v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). Ve studii psoriázy 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života a redukuje rychlost progresu periferního poškození kloubů u dospělých pacientů s aktivní PsA.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé léčbě (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD).

U pacientů v těchto studiích byla zjištěna diagnóza PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez průkazu revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distální interfalangeální účasti (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou studiích mělo na počátku enteazitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg, 90 mg, nebo placebo v týdnu 0 a 4 a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

Ve studii PsA 1 (PSUMMIT I) a studii PsA 2 (PSUMMIT II), bylo 80 %, resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. V studii 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- α . Ve studii 2 byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF- α , přičemž u více než 70 % z nich byla v jakémkoli čase trvání studie léčba antagonisty TNF- α pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti.

Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi odpovídající American College of Rheumatology (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6 níže.

Tabulka 6 Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii psoriatické artritidy 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

	Studie psoriatické artritidy 1			Studie psoriatické artritidy 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	206	205	204	104	103	105
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	146	145	149	80	80	81
Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Počet pacientů ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75 n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Počet pacientů > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Počet pacientů s plochou kůže postižené psoriázou ≥ 3 % BSA ve výchozím stavu

Odpovědi ACR 20, 50 a 70 se nadále zlepšovaly nebo byly zachovány až do 52. týdne (studie PsA 1 a 2) a 100. týdne (studie PSA 1). Ve studii PsA 1 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 ve 100. týdnu u 57 % (45 mg) resp. 64 % (90 mg). Ve studii PsA 2 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 v 52. týdnu u 47 % (45 mg) resp. 48 % (90 mg) procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu změněné míry odpovědi PsA (PsARC), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

Odpovědi pozorované u skupin léčených ustekinumabem byly podobné u pacientů užívajících současně MTX a pacientů, kteří neužívali současně MTX, a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených antagonisty TNF- α , kteří dostávali ustekinumab bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (odpověď ACR-20 v týdnu 24 u dávky 45 mg a 90 mg byla 37 % resp. 34 %, ve srovnání s placebem 15 %, p < 0,05) a odpovědi byly udrženy až do 52. týdne. V studii PsA1 u pacientů s entezitidou a daktylitidou ve výchozím stavu ve studii PsA1 pozorováno významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy ve 24. týdnu ve skupině s

ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre enteazitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitydy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre enteazitidy a daktylitydy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou tak nohou bylo vyjádřeno jako souhrnná změna celkového skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou studiích PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v celkovém modifikovaném skóre vdH - S (průměr $\pm$ SD skóre byl $0,97 \pm 3,85$ ve skupině s placebem ve srovnání s $0,40 \pm 2,11$ a $0,39 \pm 2,40$ ve skupině s ustekinumabu 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$)). Tento efekt byl tažen studií PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. týdne (integrovaná analýza) a 100. týdne (studie PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při studii pomocí dotazníku index funkční disability-DI (HAQ-DI; *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení $\geq 0,3$ v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu. Zlepšení skóre HAQ- DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení funkčního studie léčby chronického onemocnění - únava (FACIT-F; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) skóre ve skupinách s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. a 100. týdne. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT -F) byl také významně vyšší ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou (viz bod 4.2 pro informace použití v pediatrické populaci).

Plaková psoriáza u pediatrické populace

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, a kvalitu života související se zdravím u pediatrických pacientů s plakovou psoriázou ve věku 6 let a starších.

Dospívající pacienti

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve fázi 3 multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii (CADMUS) u 110 pediatrických pacientů ve věku od 12 do 17 let se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni a dostávali buď placebo ($n = 37$) nebo doporučenou dávku ustekinumabu (viz bod 4.2; $n = 36$) nebo polovinu z doporučené dávky ustekinumabu ($n = 37$) ve formě podkožní injekce v týdnu 0 a 4 s následnou dávkou každých 12 týdnů (q12w). Ve 12. týdnu byli pacienti převedeni z placeba na ustekinumab.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 a BSA alespoň 10 %, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 60 % pacientů mělo předchozí konvenční systémovou terapii nebo fototerapii. Přibližně 11 % pacientů mělo předchozí biologickou léčbu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli PGA čisté (0) nebo minimální (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90 změnu oproti výchozí

hodnotě v Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), změnu oproti výchozí hodnotě v celkovém měřítku skóre v PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) ve 12. týdnů. Subjekty léčené ustekinumabem dosáhly ve 12. týdnů signifikantní zlepšení psoriázy a kvality života související se zdravím ve srovnání s placebem (tabulka 7).

Účinnost hodnoceného přípravku byla sledována po prvním podání u všech pacientů po dobu 52 týdnů. Podíl pacientů se skóre PGA čistým (0) nebo minimálním (1) a podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 ukázal rozdíl mezi skupinou léčenou ustekinumabem a placebem při první návštěvě ve týdnů s dosažením maxima ve 12. týdnů (tabulka 7). Zlepšení PGA, PASI, CDLQI a PedsQL bylo udrženo do 52. týdne (tabulka 7).

Tabulka 7: Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů v týdnů 12 a 52

Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS) (věk 12 – 17)			
	Týden 12		Týden 52
	Placebo	Doporučená dávka ustekinumabu	Doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomizovaní pacienti	37	36	35
PGA			
PGA čisté (0) nebo minimální (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA čisté (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI 0 nebo 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Změna oproti výchozí hodnotě Průměr (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a

p < 0,001

^b

CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu kožních potíží na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.

^c

p = 0,002

^d

PedsQL: PedsQL je obecná metoda využíváná ke stanovení kvality života u dětí a dospívajících. Pro skupiny s placebem ve 12. týdnů n = 36.

^e

p = 0,028

V placebem kontrolovaném období během 12 týdnů byla účinnost u obou hodnocených skupin s doporučenou dávkou a poloviční doporučenou dávkou v primárním cílovém parametru (69,4 a 67,6 % resp.) obecně srovnatelná, i když existuje důkaz o odpovědi na dávku pro vyšší úroveň kritérií účinnosti (např. PGA čisté (0), PASI 90). Po 12. týdnů byla účinnost obecně vyšší a lepší udržována ve skupině s doporučenou dávkou oproti skupině s poloviční doporučenou dávkou, ve které byl častěji pozorován mírný pokles účinnosti ke konci každého 12 týdenního dávkovacího intervalu.

Bezpečnostní profil doporučených dávek a polovičních z doporučených dávek byl srovnatelný.

Děti

Účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 44 pediatrických pacientů ve věku 6 až 11 let se středně závažnou až závažnou plakovou psoriázou v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii fáze 3 (CADMUS Jr.). Pacienti byli léčeni doporučenou dávkou ustekinumabu (viz bod 4.2; n = 44) podanou podkožní injekcí v nultém a 4. týdnů s následnými aplikacemi každých 12 týdnů.

Do studie byli zařazeni pacienti s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 a BSA alespoň 10 %, kteří byli kandidáty na systémovou léčbu nebo fototerapii. Přibližně 43 % pacientů bylo předtím vystaveno konvenční

systémové léčbě nebo fototerapii. Přibližně 5 % pacientů bylo předtím vystaveno biologickým léčivům.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre PGA čisté (0) nebo minimální (1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly PASI 75, PASI 90 a změnu výchozích hodnot Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) ve 12. týdnu. Ve 12. týdnu vykazovaly subjekty léčené ustekinumabem klinicky významná zlepšení psoriázy a se zdravím související kvality života (tabulka 8).

Všichni pacienti byli sledováni z hlediska účinnosti po dobu až 52 týdnů po prvním podání hodnoceného léčiva. Podíl pacientů, kteří měli ve 12. týdnu skóre PGA čisté (0) nebo minimální (1), byl 77,3 %. Účinnost (definovaná jako PGA 0 nebo 1) byla pozorována již při první návštěvě po zařazení ve 4. týdnu, přičemž podíl subjektů, které dosáhly skóre PGA 0 nebo 1, se do 16. týdne zvýšil a poté zůstal do 52. týdne relativně stabilní. Zlepšení PGA, PASI a CDLQI byla do 52. týdne uchována (tabulka 8).

Tabulka 8 *Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů ve 12. a 52. týdnu*

Studie psoriázy u pediatrické populace (CADMUS Jr.) (věk 6-11)		
	12. týden	52. týden
	doporučená dávka ustekinumabu	doporučená dávka ustekinumabu
	n (%)	n (%)
Zařazení pacienti	44	41
PGA		
PGA čisté (0) nebo minimální (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA čisté (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pacienti s výchozí CDLQI > 1	(n=39)	(n=36)
CDLQI 0 nebo 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI je dermatologická pomůcka k posouzení vlivu postižení kůže na kvalitu života související se zdravím u pediatrické populace. CDLQI 0 nebo 1 znamená žádný účinek na kvalitu života dítěte.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8 týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44 týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientů. Primárním kritériem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jednorázovým intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba antagonistům TNF- α nebo ji netolerovali. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí antagonistům TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3

předchozí antagonistům TNF- α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární nonrespondéři), 69,4 % pacientů odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární nonrespondéři) a 36,4 % pacientů antagonistům TNF- α terapii netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž tito pacienti nebyli dosud léčeni antagonistům TNF- α (68,6 %) nebo dříve antagonistům TNF- α terapii dostali, ale ta u nich neselhala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 9). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 9: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n=247	Doporučená dávka ustekinumabu n=249	Placebo n=209	Doporučená dávka ustekinumabu n=209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi 70 bodová odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100 bodové klinické odpovědi.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, nebo dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupinách léčených ustekinumabem (viz tabulka 10).

Tabulka 10: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 131[†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128[†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129[†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni antagonistou TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.

[†] Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100 bodové klinické odpovědi na ustekinumab

[‡] Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba antagonistům TNF- α

[§] Pacienti, kteří byli vůči antagonistům TNF- α refrakterní/intolerantní

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu dávku 90 mg ustekinumabu subkutánní injekcí. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů, kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u skupiny pacientů, u kterých selhaly TNF-terapií a těch kteří selhali na konvenční terapii.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním kritériem byla změna výchozího skóre Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí, a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jednorázové intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem (n = 155, průměr změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem (n = 97, průměr změny = -0,7, p = 0,012).

Odpověď pacientů s fistulami

V podskupině pacientů s odtékajícími fistulami při vstupu do studie (8,8 %; n = 26), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi píštěle (definováno jako ≥ 50 % snížení počtu odtékajících fistul oproti výchozím hodnotám z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36 dotazníky. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky významné zlepšení celkového skóre IBDQ a mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM- UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem. Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou, kde nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 48 pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg v předběžné analýze multicentrické studie fáze 3 (UNITI-Jr) u pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (definovanou jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby u pediatrických pacientů [Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI] >30) během 52 týdnů léčby (8 týdnů indukční a 44 týdnů udržovací léčby). Pacienti zahrnutí do studie buď adekvátně neodpovídali na předchozí biologickou nebo konvenční léčbu Crohnovy choroby, nebo ji netolerovali. Studie zahrnovala otevřenou indukční léčbu jednou intravenózní dávkou ustekinumabu přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2), následovanou randomizovaným dvojitě zaslepeným subkutánním udržovacím režimem 90 mg ustekinumabu podávaných buď každých 8 týdnů, nebo každých 12 týdnů.

Výsledky účinnosti

Primárním cílovým parametrem hodnocení studie byla klinická remise v 8. týdnu indukční léčby (definována jako skóre PCDAI ≤ 10). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise, byl 52,1 % (25/48) a je srovnatelný s podílem pozorovaným ve studiích ustekinumabu fáze 3 u dospělých.

Klinická odpověď byla pozorována již ve 3. týdnu. Podíl pacientů s klinickou odpovědí v 8. týdnu (definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot $>12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI

nepřesahujícím 30) byl 93,8 % (45/48).

Tabulka 11 uvádí analýzy sekundárních cílových parametrů hodnocení do 44. týdne udržovací léčby.

Tabulka 11: Souhrn sekundárních cílových parametrů do 44. týdne udržovací léčby

	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 23	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 25	Celkový počet pacientů n = 48
Klinická remise *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52.1% (25/48)
Klinická remise bez kortikosteroidů §	43.5% (10/23)	60.0% (15/25)	52.1% (25/48)
Klinická remise u pacientů, kteří byli v 8, týdnu indukční léčby v klinické remisi *	64.3% (9/14)	54.5% (6/11)	60.0% (15/25)
Klinická odpověď †	52.2% (12/23)	60.0% (15/25)	56.3% (27/48)
Endoskopická odpověď £	22.7% (5/22)	28.0% (7/25)	25.5% (12/47)

* Klinická remise je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů.

§ Remise bez kortikosteroidů je definována jako skóre PCDAI ≤ 10 bodů a žádná léčba kortikosteroidy po dobu nejméně 90 dní před 44. týdnem udržovací léčby.

† Klinická odpověď je definována jako snížení skóre PCDAI z výchozích hodnot o $\geq 12,5$ bodu s celkovým skóre PCDAI nepřesahujícím 30.

£ Endoskopická odpověď je definována jako snížení skóre SES-CD o ≥ 50 % nebo skóre SES-CD o ≤ 2 u pacientů s výchozím skóre SES-CD ≥ 3 .

Úprava frekvence dávkování

Pacienti, kteří vstoupili do udržovacího režimu, a u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu (LOR) na základě skóre PCDAI, byli vhodní pro úpravu dávkování. Pacienti byli buď převedeni z léčby každých 12 týdnů na každých 8 týdnů, nebo zůstali na léčbě každých 8 týdnů (falešná úprava). 2 pacienti byli převedeni na kratší dávkovací interval. U těchto pacientů byla klinická remise dosažena u 100 % (2/2) pacientů 8 týdnů po úpravě dávkování.

Bezpečnostní profil indukčního dávkovacího režimu a oba udržovací dávkovací režimy u pediatrické populace s tělesnou hmotností nejméně 40 kg jsou srovnatelné se stanoveným profilem u dospělých s Crohnovou chorobou (viz bod 4.8).

Fekální a sérové zánětlivé biomarkery

Průměrná hodnota změny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu z výchozích hodnot ve 44. týdnu udržovací léčby byla -11,17 mg/l (24,159), respektive -538,2 mg/kg (1 271,33).

Kvalita života související se zdravím

Celkové skóre IMPACT-III a všechny poddomény (střevní příznaky, systémové příznaky související s únavou a pocit pohody) vykazaly po 52 týdnech klinicky významná zlepšení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián doby dosažení maximální koncentrace v séru (t_{max}) byl 8,5 dne po jednorázové subkutánní dávce 90 mg aplikované zdravým jedincům. Mediány hodnot t_{max} ustekinumabu po subkutánním podání jedné dávky 45 mg, nebo 90 mg pacientům s psoriázou byly srovnatelné s hodnotami nalezenými u zdravých jedinců. Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním

podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg.

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg. Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou a/nebo Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi studiemi psoriázy a psoriatické artritidy se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou a/nebo s psoriatickou artritidou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem (V/F) 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu, byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu (C_{max} a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky

Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. U pacientů s psoriázou bylo rovnovážného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne po zahájení subkutánního dávkování v týdnu 0 a 4 a dále pak každých 12. týdnů. Medián údolní/minimální koncentrace v rovnovážném stavu byl v rozmezí od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho kumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními koncentracemi po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

V populační farmakokinetické analýze za použití údajů od pacientů s psoriázou bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je nejvýznamnější proměnnou ovlivňující clearance ustekinumabu. Medián CL/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 55 %. Medián V/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 37 %. Mediány minimálních koncentrací ustekinumabu v séru byly u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 100 kg), kteří dostávali dávku 90 mg, srovnatelné s pacienty s nižší tělesnou hmotností (≤ 100 kg), kteří dostávali dávku 45 mg. Podobné výsledky byly získány z konfirmační populační farmakokinetické analýzy za použití údajů od pacientů s psoriatickou artritidou.

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou měly na základě pozorovaných údajů a populačních farmakokinetických analýz randomizované subjekty, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nižší sérové koncentrace ustekinumabu v průběhu času ve srovnání se subjekty, u kterých k této ztrátě nedošlo. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

Farmakokinetika ustekinumabu byla obecně srovnatelná u pacientů asijského a neasijského původu s psoriázou.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek proti ustekinumabu, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, selháním předchozí léčby antagonistou tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) v anamnéze a rasou (asijská *versus* neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ± 20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou byla srovnatelná.

Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 6 až 17 let léčených doporučenou dávkou stanovenou na základě tělesné hmotnosti byly obecně srovnatelné s těmi jako u dospělých s psoriázou léčených dávkou pro dospělé. Sérové koncentrace ustekinumabu u pediatrické populace s psoriázou ve věku 12 až 17 let (CADMUS) léčených polovinou doporučené dávky stanovené na základě tělesné hmotnosti byly obecně nižší než u dospělých.

Rovnovážné sérové koncentrace u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg byly srovnatelné s rovnovážnými sérovými koncentracemi u populace dospělých s Crohnovou chorobou.

Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studii *in vitro* na lidských hepatocytech byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci enzymů cytochromu P450, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích v séru 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

Studie CNTO1275CRD1003, otevřená studie lékových interakcí fáze 1, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na enzymovou aktivitu cytochromů P450 po indukčním a udržovacím dávkování u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). U pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrátu CYP1A2), warfarinu (substrátu CYP2C9), omeprazolu (substrátu CYP2C19), dextromethorfanu (substrátu CYP2D6) nebo midazolamu (substrátu CYP3A) při jejich souběžném užívání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční toxicity, včetně farmakologického studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45 krát vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly 100 krát

vyšší, než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkříženě nereaguje s podjednotkou p40 cytokinů IL-12/23 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Yesintek 45 mg injekční roztok
2 roky

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
3 roky

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum expirace vytištěné na krabici. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data expirace, podle toho, co nastane dříve.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yesintek 45 mg injekční roztok

0,5 ml roztoku ve 2 ml injekční lahvičce ze skla třídy I uzavřené potahovanou zátkou z butylové pryže.

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,5 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a

krytem jehly. Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v 1 ml injekční stříkačce ze skla třídy I s pevně připojenou jehlou z nerezové oceli a krytem jehly. Injekční stříkačka je vybavena pasivní bezpečnostní krytkou.

Přípravek Yesintek je k dispozici v balení obsahujícím 1 injekční lahvičku nebo 1 předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztokem v injekční lahvičce nebo předplněné injekční stříkačce přípravku Yesintek se nesmí třepat. Před subkutánním podáním musí být roztok vizuálně zkontrolován na přítomnost částic nebo změnu zabarvení. Roztok je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až světle žlutý a může obsahovat několik malých, průhledných nebo bílých proteinových částic. Tento výskyt není u bílkovinných roztoků neobvyklý. Léčivý přípravek nesmí být použit, jestliže je roztok zakalený nebo má změněnou barvu nebo pokud jsou přítomny cizí částice. Před podáním má Yesintek dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Yesintek neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý zbylý roztok v injekční lahvičce a injekční stříkačce. Přípravek Yesintek je dodáván jako sterilní roztok v jednorázové injekční lahvičce nebo jednorázové předplněné injekční stříkačce. Injekční stříkačka, jehla a injekční lahvička nesmí být nikdy použity opakovaně. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání jednorázové injekční lahvičky se doporučuje injekční stříkačka o objemu 1 ml s jehlou 27 G dlouhou ½-palce (13 mm).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irsko, D13R20R

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yesintek 45 mg injekční roztok

EU/1/24/1892/001

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/24/1892/002

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/24/1892/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1,0 ml.

Ustekinumab je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka proti interleukinu (IL)-12/23 připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý, a je upraven na pH 5,7 až 6,3. Osmolalita roztoku je 274 až 342 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Plaková psoriáza

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly jiné systémové léčby, včetně podávání cyklosporinu, methotrexátu (MTX) nebo PUVA (psoralen a ultrafialové záření A), nebo kteří tyto léčby nesnášejí nebo jsou u nich kontraindikovány (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida (PsA)

Přípravek Yesintek, samostatně nebo v kombinaci s MTX, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, pokud odpověď na předchozí nebiologické choroby modifikující antirevmatické přípravky (DMARD) nebyla dostatečná (viz bod 5.1).

Crohnova choroba

Přípravek Yesintek je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor

nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) nebyla dostatečná, nebo došlo ke ztrátě odpovědi, nebo kteří tyto léčby netolerovali nebo jsou u nich tyto terapie kontraindikovány.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Yesintek je určen k použití lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, na které je přípravek Yesintek indikován, a který bude léčbu řídit a dohlížet na ni.

Dávkování

Plaková psoriáza

Doporučené dávkování přípravku Yesintek je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby neobjevila žádná odpověď, je nutno zvážit ukončení léčby.

Pacienti s tělesnou hmotností > 100 kg

U pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg je počáteční dávka 90 mg subkutánně, následovaná dávkou 90 mg o 4 týdny později a dále pak každých 12 týdnů. U těchto pacientů byla dávka 45 mg také účinná, ale s dávkou 90 mg byla u těchto pacientů vyšší účinnost (viz bod 5.1, tabulka 2).

Psoriatická artritida (PsA)

Doporučené dávkování přípravku Yesintek je 45 mg aplikovaných subkutánně jako počáteční dávka, následovaných dávkou 45 mg za 4 týdny a dále pak každých 12 týdnů. Alternativně může být u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg použita dávka 90 mg.

U pacientů, u kterých se do 28 týdnů léčby nedostavila žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl Yesintek studován, a proto nemůže být dáno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Yesintek u dětí mladších 6 let s psoriázou nebo u dětí mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebyla stanovena. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace studováno a pro použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje.

Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů ve věku 6 let a starších s psoriázou viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro předplněnou injekční stříkačku.

Crohnova choroba

V léčebném režimu se první dávka přípravku Yesintek podává intravenózně. Ohledně dávkování intravenózního režimu viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok.

K prvnímu subkutánnímu podání dávky 90 mg přípravku Yesintek musí dojít v 8. týdnu po intravenózní dávce. Poté se doporučuje podávání každých 12 týdnů.

Pacienti, kteří za 8 týdnů po první subkutánní dávce nevykazují dostatečnou terapeutickou odpověď, mohou dostat druhou subkutánní dávku již po 8 týdnech (viz bod 5.1).

Pacienti, u kterých dojde ke ztrátě odpovědi na léčbu při dávkování každých 12 týdnů, mohou mít prospěch ze zvýšené frekvence podávání každých 8 týdnů (viz bod 5.1, bod 5.2).

Pacienti mohou následně obdržet dávku každých 8 týdnů nebo každých 12 týdnů podle klinického zhodnocení (viz bod 5.1).

U pacientů, u kterých není pozorován žádný terapeutický přínos za 16 týdnů po intravenózní indukční dávce nebo za 16 týdnů po přechodu na udržovací dávku každých 8 týdnů, je třeba zvážit ukončení léčby.

Během léčby ustekinumabem lze nadále podávat imunomodulátory a/nebo kortikosteroidy.

U pacientů, kteří na léčbu ustekinumabem odpověděli, lze kortikosteroidy v souladu se standardní péčí snížit nebo vysadit.

Pokud se při ulcerózní kolitidě léčba přeruší, je obnovení léčby subkutánním podáváním každých 8 týdnů bezpečné a účinné.

Starší osoby

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin a jater

U této populace pacientů nebyl přípravek Yesintek studován. Nelze dát žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Yesintek při léčbě Crohnovy choroby u dětí s hmotností nižší než 40 kg nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Předplněné pero nebylo u pediatrické populace hodnoceno a k použití u pediatrických pacientů se nedoporučuje. Ohledně dávkování a způsobu podání u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku ve formě koncentráту pro infuzní roztok a předplněné injekční stříkačky.

Způsob podání

Předplněná pera Yesintek 45 mg a 90 mg jsou určena pouze k subkutánní injekci. Je-li to možné, jako místa vpichu injekce nemají být používány oblasti kůže postižené psoriázou.

Po náležitém zacvičení do techniky subkutánní aplikace, a pokud to lékař uzná za vhodné, si mohou přípravek Yesintek aplikovat sami pacienti nebo jejich pečovatelé. U těchto pacientů však lékař musí zajistit náležitou kontrolu. Pacienti nebo jejich pečovatelé mají být poučeni, aby si injikovali předepsané množství přípravku Yesintek podle návodu uvedeného v příbalové informaci. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Návod pro přípravu a zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem je uveden v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významná aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Ustekinumab může mít potenciál zvyšovat riziko infekcí a reaktivovat latentní infekce. V klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou byly u pacientů léčených ustekinumabem pozorovány závažné bakteriální, mykotické a virové infekce (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce včetně reaktivace tuberkulózy, dalších oportunních bakteriálních infekcí (včetně atypické mykobakteriální infekce, listeriové meningitidy, pneumonie vyvolané legionellou a nokardiózy), oportunních mykotických infekcí, oportunních virových infekcí (včetně encefalitidy vyvolané virem herpes simplex 2) a parazitických infekcí (včetně oční toxoplazmózy).

Pokud se uvažuje o podávání přípravku Yesintek pacientům s chronickou infekcí nebo pacientům, kteří mají v anamnéze rekurentní infekce, je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.3)

Před zahájením léčby přípravkem Yesintek musejí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Yesintek nesmí být podán pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před aplikací přípravku Yesintek. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u kterých nemůže být potvrzena odpovídající léčebná kúra, je před zahájením léčby přípravkem Yesintek nutné také zvážit antituberkulózní léčbu. Pacienti používající přípravek Yesintek musejí být během léčby a po jejím skončení pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky aktivní tuberkulózy.

Pacienti musejí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky připomínající infekci. Pacient, u kterého se vyvine závažná infekce, musí být pečlivě sledován a přípravek Yesintek nesmí být podáván, dokud není infekce vyléčena.

Malignity

Imunosupresiva jako ustekinumab mají potenciál zvyšovat riziko malignit. U některých pacientů, kteří dostávali ustekinumab v klinických studiích a v poregistrační observační studii u pacientů s psoriázou, se vyvinuly kožní a nekožní malignity (viz bod 4.8). Riziko malignity může být vyšší u pacientů s psoriázou, kteří byli v průběhu onemocnění léčeni jinými biologickými přípravky.

Nebyly provedeny žádné studie, do kterých by byli zařazeni pacienti, kteří měli v anamnéze maligní onemocnění nebo kteří by pokračovali v léčbě, zatímco se u nich během podávání ustekinumabu objevila malignita. Proto, pokud se u těchto pacientů uvažuje o použití ustekinumabu, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Všichni pacienti, zvláště ti, kteří jsou ve věku nad 60 let, pacienti s prodlouženou imunosupresivní terapií v anamnéze nebo ti, kteří v minulosti podstoupili léčbu PUVA, mají být monitorováni pro výskyt kožního nádoru (viz bod 4.8).

Systémové a respirační hypersenzitivní reakce

Systémové reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, v některých případech za několik dní po léčbě. Vyskytly se anafylaktické reakce a angioedém. Jestliže se objeví anafylaktická nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí být zahájena odpovídající léčba a aplikace přípravku Yesintek okamžitě přerušena (viz bod 4.8).

Respirační reakce

Během poregistračního používání ustekinumabu byly hlášeny případy alergické alveolity, eozinofilní pneumonie a neinfekční organizující se pneumonie. Klinické projevy následující po první až třetí dávce zahrnovaly kašel, dyspnoe a intersticiální infiltráty. Závažné následky zahrnovaly respirační selhání a prodlouženou hospitalizaci. Zlepšení bylo hlášeno po přerušení používání ustekinumabu a v některých případech také po podání kortikosteroidů. Jestliže infekce byla vyloučena a diagnóza byla potvrzena, léčba ustekinumabem se má ukončit a má se zahájit adekvátní léčba (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s psoriázou vystavených ustekinumabu v poregistrační observační studii byly pozorovány kardiovaskulární příhody včetně infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody. Během léčby přípravkem Yesintek je nutno pravidelně vyhodnocovat rizikové faktory kardiovaskulárního

onemocnění.

Očkování

Doporučuje se, aby živé virové nebo živé bakteriální vakcíny (jako je Bacillus Calmette a Guérin (BCG)) nebyly podávány souběžně s přípravkem Yesintek. U pacientů, kteří nedávno dostali živé virové nebo živé bakteriální vakcíny, nebyly provedeny specifické studie. Nejsou dostupné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů, kterým je podáván ustekinumab. Před očkováním živými virovými nebo živými bakteriálními vakcínami má být léčba přípravkem Yesintek vysazena nejméně 15 týdnů po poslední dávce a nemá být znovu zahájena dříve než za 2 týdny po očkování. Lékaři, kteří očkování indikují, se mají s dalšími podrobnostmi a postupem týkajícími se souběžného užití imunosupresivních látek po očkování seznámit v souhrnu údajů o přípravku pro danou vakcínu.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.5 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Pacienti používající přípravek Yesintek mohou souběžně dostat inaktivované nebo neživé vakcíny.

Dlouhodobá léčba přípravkem Yesintek nepotlačuje humorální imunitní odpověď na pneumokokové polysacharidové nebo tetanové vakcíny (viz bod 5.1).

Souběžná imunosupresivní léčba

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy včetně biologické léčby nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu.

Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu neprokázal. Při zvažování souběžného podávání dalších imunosupresiv a přípravku Yesintek nebo při přechodu z jiných imunosupresivních biologických látek je nezbytná zvýšená opatrnost (viz bod 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nebyl hodnocen u pacientů, kteří podstoupili alergenovou imunoterapii. Není známo, zda může Yesintek ovlivnit alergenovou imunoterapii.

Závažné onemocnění kůže

U pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byla hlášena exfoliativní dermatitida (viz bod 4.8). U pacientů s plakovou psoriázou se může v rámci přirozeného průběhu jejich onemocnění vyvinout erytrodermická psoriáza s příznaky, které mohou být klinicky nerozeznatelné od exfoliativní dermatitidy. V rámci sledování pacienta s psoriázou si lékaři mají pozorně všimnout příznaků erytrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy. Objeví-li se tyto příznaky, má být zahájena odpovídající léčba. Léčba přípravkem Yesintek má být přerušena, pokud je podezření na tento účinek léku.

Onemocnění související s lupusem

U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny případy stavů souvisejících s lupusem včetně kožního lupusu erythematodu a lupus-like syndromu. Při výskytu lézí, zvláště na místech vystavených slunci, nebo pokud jsou doprovázeny artralgií, má pacient urychleně vyhledat lékaře. Pokud se diagnóza onemocnění souvisejícího s lupusem potvrdí, je třeba ustekinumab vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ve srovnání s mladšími pacienty nebyly v klinických studiích ve schválených indikacích u pacientů ve

věku 65 let a starších pozorovány velké rozdíly v účinnosti a bezpečnosti, nicméně počet pacientů ve věku 65 let a starších nebyl dostačující k určení, zda reagují odlišně ve srovnání s mladšími pacienty. Vzhledem k tomu, že u starší populace všeobecně existuje vyšší riziko infekcí, je při léčbě starších osob nutná zvýšená opatrnost.

Obsah polysorbátu 80 (E 433)

Pro 45 mg předplněné pero

Yesintek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru 45 mg/0,5 ml, což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce, proto musí být pacient/pečovatel poučen, aby informoval svého lékaře, pokud má jakékoli známé alergie.

Pro 90 mg předplněné pero

Yesintek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru 90 mg/ml, což odpovídá 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce, proto musí být pacient/pečovatel poučen, aby informoval svého lékaře, pokud má jakékoli známé alergie.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny nemají být podávány souběžně s přípravkem Yesintek.

U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.6). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného novorozence/kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

V populačních farmakokinetických analýzách studií fáze 3 byl u pacientů s psoriázou studován účinek nejčastěji užívaných léčivých přípravků (zahrnující paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu, metformin, atorvastatin, levothyroxin) na farmakokinetiku ustekinumabu. U těchto souběžně podávaných léčivých přípravků nebyly náznaky interakcí. Základem pro tuto analýzu bylo, že nejméně 100 pacientů (> 5 % studované populace) bylo léčeno těmito souběžně podávanými léčivými přípravky po dobu nejméně 90 % studovaného období. Farmakokinetika ustekinumabu nebyla ovlivněna souběžným podáváním MTX, nesteroidních antirevmatik, 6-merkaptopurinu, azathioprinu a perorálních kortikosteroidů u pacientů s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou, nebo předchozí expozicí antagonistům TNF- α u pacientů s psoriatickou artritidou nebo Crohnovou chorobou, nebo předchozí expozicí biologickým léčivým přípravkům (např. antagonisté TNF- α a/nebo vedolizumab) u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Výsledky studie *in vitro* a studie fáze 1 u subjektů s aktivní Crohnovou chorobou nenaznačují potřebu úpravy dávkování u pacientů, kteří užívají souběžně substráty cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Ve studiích psoriázy nebyla hodnocena bezpečnost a účinnost ustekinumabu v kombinaci s jinými imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo s fototerapií. Ve studiích psoriatické artritidy neprokázalo souběžné užívání MTX vliv na bezpečnost nebo účinnost ustekinumabu. Ve studiích Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se neprokázal vliv současného podávání imunosupresiv nebo kortikosteroidů na bezpečnost nebo účinnost přípravku ustekinuamb (viz bod 4.4).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 15 týdnů po ukončení léčby používat efektivní metodu antikoncepce.

Těhotenství

Prospektivně shromážděná data získaná ze středně velkého počtu těhotenství po expozici ustekinumabu se známými výsledky, zahrnující více než 450 těhotenství exponovaných během

prvního trimestru, nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených malformací u novorozenců.

Studie na zvířatech neukázaly žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Dostupné klinické zkušenosti jsou však omezené. Z důvodů bezpečnosti se doporučuje vyvarovat se podávání přípravku Yesintek v těhotenství.

Ustekinumab prostupuje placentou a byl detekován v séru kojenců narozených pacientkám léčeným ustekinumabem v průběhu těhotenství. Klinické dopady tohoto jevu nejsou známy, nicméně riziko infekce u novorozenců/kojenců vystavených *in utero* ustekinumabu může být po narození zvýšeno. U novorozenců/kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni ustekinumabu, se nedoporučuje podávání živých vakcín (jako je BCG vakcína) po dobu dvanácti měsíců po narození nebo do doby, než jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné (viz body 4.4 a 4.5). Pokud existuje jasný klinický přínos pro daného kojence, je možné zvážit podání živé vakcíny v dřívějším termínu, pokud jsou sérové hladiny ustekinumabu u novorozence/kojence nedetekovatelné.

Kojení

Omezené údaje z publikované literatury naznačují, že ustekinumab se ve velmi malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda je ustekinumab po požití absorbován do organismu. Vzhledem k potenciálu nežádoucích účinků u kojenců způsobených ustekinumabem musí být rozhodnutí, zda během léčby přípravkem Yesintek a po dobu až 15 týdnů po ukončení léčby přestat kojit, nebo vysadit léčbu přípravkem Yesintek, učiněno na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinky ustekinumabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 5 %) v kontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých s ustekinumabem byly nasofaryngitida a bolest hlavy. Většina z nich byla považována za mírné a nevyžadovala nutnost přerušení léčby v klinické studii. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který byl zaznamenán u ustekinumabu, byly závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.4). Celkový bezpečnostní profil byl u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou podobný.

Nežádoucí účinky v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže odrážejí expozici ustekinumabu u dospělých ve 14 studiích fáze 2 a fáze 3 u 6 710 pacientů (4 135 s psoriázou a/nebo psoriatickou artritidou, 1 749 s Crohnovou chorobou a 826 pacientů s ulcerózní kolitidou). To zahrnuje expozici ustekinumabu v kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou po dobu nejméně 6 měsíců (4 577 pacientů) nebo nejméně 1 roku (3 648 pacientů). Celkem 2 194 pacientů s psoriázou, Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou bylo exponováno nejméně 4 roky, zatímco 1 148 pacientů s psoriázou nebo Crohnovou chorobou bylo exponováno nejméně 5 let.

V tabulce 1 je uveden seznam nežádoucích účinků z klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u dospělých, stejně jako nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četností s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<$

1/100), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Četnost: nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté: infekce horních cest dýchacích, nasofaryngitida, sinusitida Méně časté: flegmóna, zubní infekce, herpes zoster, infekce dolních dýchacích cest, virová infekce horních dýchacích cest, vulvovaginální mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivní reakce (včetně vyrážky, kopřivky) Vzácné: závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe, angioedému)
Psychiatrické poruchy	Méně časté: deprese
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy Méně časté: obrna lícního nervu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: orofaryngeální bolest Méně časté: nasální kongesce Vzácné: alergická alveolitida, eozinofilní pneumonie Velmi vzácné: organizující se pneumonie*
Gastrointestinální poruchy	Časté: průjem, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: svědění Méně časté: pustulární psoriáza, olupování kůže, akné Vzácné: exfoliativní dermatitida, hypersenzitivní vaskulitida Velmi vzácné: bulózní pemfigoid, kožní lupus erythematodes
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů Velmi vzácné: lupus-like syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: únava, zarudnutí v místě injekce, bolest v místě injekce Méně časté: reakce v místě injekce (zahrnující krvácení, hematom, induraci, otok a svědění), astenie

* Viz bod 4.4, Systémové a respirační hypersenzitivní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriázou, psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou byl výskyt infekce nebo závažné infekce mezi pacienty léčenými ustekinumabem a těmi, kteří dostávali placebo, podobný. V placebem kontrolovaném období těchto klinických studií byl ve sledovaném období výskyt infekce 1,36/pacientorok u pacientů s psoriázou a 1,34/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné infekce se ve sledovaném období vyskytly s frekvencí 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali ustekinumab (30 závažných infekcí na 930 pacientoroků ve sledovaném období), a 0,03/pacientorok u pacientů, kteří dostávali placebo (15 závažných infekcí na 434 pacientoroků ve sledovaném období) (viz bod 4.4).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, představujících 15 227 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích psoriatických onemocnění; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Výskyt infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,85/pacientorok ve sledovaném období, a výskyt závažných infekcí u pacientů léčených ustekinumabem byl 0,02/pacientorok ve sledovaném období (289 závažných infekcí na 15 227 pacientoroků ve sledovaném období) a hlášené závažné infekce zahrnovaly pneumonii, anální absces, flegmónu, divertikulitidu, gastroenteritidu a virové infekce.

V klinických studiích nedošlo u pacientů s latentní tuberkulózou, kteří byli souběžně léčeni izoniazidem, k rozvoji tuberkulózy.

Malignity

V placebem kontrolovaném období v klinických studiích psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy byla ve sledovaném období incidence malignit, vyjma nemelanomových kožních nádorů, 0,11 na 100 pacientoroků ve skupině léčené ustekinumabem (1 pacient na 929 pacientoroků ve sledovaném období). U pacientů, kterým bylo podáváno placebo, to bylo 0,23 (1 pacient na 434 pacientoroků ve sledovaném období). Incidence nemelanomových kožních nádorů byla 0,43 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině léčené ustekinumabem (4 pacienti na 929 pacientoroků ve sledovaném období) oproti 0,46 u placebem léčených pacientů (2 pacienti na 433 pacientoroků ve sledovaném období).

V kontrolovaných a nekontrolovaných obdobích klinických studií psoriázy, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, reprezentujících 15 205 pacientoroků expozice ustekinumabu u 6 710 pacientů, byl medián sledovaného období 1,2 roku; 1,7 roku ve studiích s psoriatickým onemocněním; 0,6 roku ve studiích Crohnovy choroby a 2,3 roku ve studiích ulcerózní kolitidy. Malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly hlášeny u 76 pacientů na 15 205 pacientoroků ve sledovaném období (incidence 0,50 na 100 pacientoroků ve sledovaném období ve skupině pacientů léčené ustekinumabem). Incidence malignit hlášená u pacientů léčených ustekinumabem byla srovnatelná s incidencí očekávanou u obecné populace (standardizovaná míra incidence = 0,94 [95% interval spolehlivosti: 0,73; 1,18], upravený dle věku, pohlaví a rasy). Nejčastěji pozorované malignity, vyjma nemelanomových kožních nádorů, byly karcinom prostaty, melanom, kolorektální karcinom a karcinom prsu. Incidence nemelanomových kožních malignit byla 0,46 na 100 pacientoroků ve sledovaném období u pacientů léčených ustekinumabem (69 pacientů na 15 165 pacientoroků ve sledovaném období). Poměr pacientů s basaliomem v porovnání se spinocelulárním karcinomem kůže (3:1) je srovnatelný s poměrem očekávaným u obecné populace (viz bod 4.4).

Hypersenzitivní reakce

Během kontrolovaných období v klinických studiích psoriázy a psoriatické artritidy s ustekinumabem byly vyrážka a kopřivka pozorovány u < 1 % pacientů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9. Předávkování

Jednorázové dávky až do 6 mg/kg podávané intravenózně v klinických studiích nebyly omezeny toxicitou. V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC05.

Yesintek je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1κ, která se specificky váže na sdílenou proteinovou podjednotku p40 lidských cytokinů interleukinu IL-12 a IL-23. Ustekinumab inhibuje biologickou aktivitu lidského IL-12 a IL-23 tím, že zabraňuje vazbě p40 na protein receptoru IL-

IL-12Rb1, exprimovaného na povrchu imunitních buněk. Ustekinumab se nemůže vázat na IL-12 nebo IL-23, které jsou již navázány na buněčné povrchové receptory IL-12Rb1. Není tedy pravděpodobné, že by ustekinumab přispíval ke komplementem nebo protilátkami zprostředkované cytotoxicitě buněk s receptory IL-12 a/nebo IL-23. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerní cytokiny vylučované aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky, a oba cytokiny se účastní imunitních funkcí; IL-12 stimuluje NK buňky a řídí diferenciaci CD4+ T buněk směrem k fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje dráhu T helperu 17 (Th17). Abnormální regulace IL-12 a IL-23 je však spojena s imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

Vazbou sdílené podjednotky p40 cytokinů IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění.

U pacientů s Crohnovou chorobou vedla léčba ustekinumabem ke snížení zánětlivých markerů včetně C-reaktivního proteinu (CRP) a fekálního kalprotektinu během indukční fáze, a tato snížení se zachovala i během udržovací fáze. CRP byl hodnocen v průběhu prodloužení studie a obecně se snížení pozorovaná během udržovací fáze udržela do 252. týdne.

Imunizace

Během dlouhodobého prodloužení studie psoriázy 2 (PHOENIX 2) měli dospělí pacienti, kteří byli léčeni minimálně 3,5 roku ustekinumabem, podobné odpovědi protilátek na pneumokokové polysacharidové a tetanové vakcíny jako kontrolní skupina pacientů s nesystémovou léčbou psoriázy. Podíly dospělých pacientů, u kterých se rozvinuly ochranné hladiny pneumokokových a tetanových protilátek, a protilátkové titry byly podobné u pacientů léčených ustekinumabem i u kontrolních pacientů.

Klinická účinnost

Plaková psoriáza (dospělí)

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 1 996 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří byli kandidáty na fototerapii nebo systémovou léčbu. Dále byl v randomizované, pro hodnotitele zaslepené, aktivně kontrolované studii porovnáván ustekinumab a etanercept u pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří měli neadekvátní odpověď na léčbu cyklosporinem, MTX nebo PUVA, nebo tyto léčby netolerovali, nebo u nich byly kontraindikované.

Ve studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) bylo hodnoceno 766 pacientů. Celkem 53 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdně 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdně 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdně 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90 mg), který pak dostávali každých 12 týdnů. Pacienti původně randomizovaní do skupiny s ustekinumabem, kteří dosáhli odpovědi na léčbu PASI 75 (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, tj. zlepšení nejméně o 75 % ve srovnání s výchozím stavem) v týdnech 28 i 40, byli znovu randomizováni tak, že dostávali každých 12 týdnů ustekinumab nebo placebo (tj. léčba byla vysazena). U pacientů, kteří byli při opětovné randomizaci v týdně 40 zařazeni do placebové skupiny, bylo podávání ustekinumabu v původním dávkovacím režimu znovu zahájeno poté, když u nich došlo k nejméně k 50% ztrátě jejich zlepšení skóre PASI docíleného ve 40. týdnu. Po první aplikaci studijní medikace byli všichni pacienti sledováni po dobu až 76 týdnů.

Ve studii psoriázy 2 (PHOENIX 2) bylo hodnoceno 1 230 pacientů. Celkem 61 % těchto pacientů buď neodpovídalo na jinou systémovou léčbu, nebo ji nesnášelo, nebo u nich byla kontraindikována. Pacienti randomizovaní do skupiny s ustekinumabem dostali dávky 45 mg nebo 90 mg v týdně 0 a 4, a dále dostali další dávku v týdně 16. Pacienti randomizovaní do placebové skupiny dostali placebo v týdně 0 a 4, a poté ve zkříženém uspořádání dostali v týdně 12 a 16 ustekinumab (buď 45 mg nebo 90

mg). Po prvním podání studované léčby byli všichni pacienti sledováni po dobu až 52 týdnů.

Ve studii psoriázy 3 (ACCEPT) bylo hodnoceno 903 pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, u kterých byla neadekvátní odpověď na jinou systémovou léčbu, nebo tuto léčbu nesnášeli, nebo u nich byla kontraindikována. V této studii byla porovnávána účinnost ustekinumabu vůči etanerceptu a hodnocena bezpečnost ustekinumabu a etanerceptu. Během 12týdenní aktivně kontrolované části této studie byli pacienti randomizováni do skupiny s etanerceptem (50 mg dvakrát týdně), s ustekinumabem 45 mg v týdnu 0 a 4, nebo s ustekinumabem 90 mg v týdnu 0 a 4.

Ve studii psoriázy 1 a 2 byly výchozí charakteristiky onemocnění obecně konzistentní napříč všemi léčebnými skupinami, s mediánem výchozího skóre PASI 17 až 18 a mediánem výchozí Body Surface Area (BSA) ≥ 20 , a mediánem DLQI (Dermatology Life Quality Index) mezi 10 až 12. Přibližně jedna třetina subjektů (studie psoriázy 1) a jedna čtvrtina subjektů (studie psoriázy 2) měla psoriatickou artritidu (PsA). Přibližně stejná závažnost obtíží byla také pozorována ve studii psoriázy 3.

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl podíl pacientů, kteří v týdnu 12 dosáhli odpovědi PASI 75 ve srovnání s výchozím stavem (viz tabulka 2 a 3).

Tabulka 2: Souhrn klinické odpovědi v studii psoriázy 1 (PHOENIX 1) a studii psoriázy 2 (PHOENIX 2)

	Týden 12 2 dávky (týden 0 a týden 4)			Týden 28 3 dávky (týden 0, týden 4 a týden 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Studii psoriázy 1					
Počet randomizovaných pacientů	255	255	256	250	243
Odpověď PASI 50, n (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Odpověď PASI 75, n (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	89	87	92	86	90
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Studii psoriázy 2					
Počet randomizovaných pacientů	410	409	411	397	400
Odpověď PASI 50, n (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
Odpověď PASI 75, n (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
Odpověď PASI 90, n (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b vyhojení nebo minimální léze, n (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Odpověď PASI 75, n (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	120	112	121	110	119
Odpověď PASI 75, n (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a $p < 0,001$ pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s placebem (PBO).

^b PGA = Celkové hodnocení lékařem (Physician Global Assessment)

Tabulka 3: Souhrn klinické odpovědi v Psoriatickém hodnocení 3 (ACCEPT) v týdnu 12

	Studii psoriázy 3		
	Etanercept 24 dávek (50 mg dvakrát týdně)	Ustekinumab 2 dávky (týden 0 a týden 4)	
		45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	347	209	347
Odpověď PASI 50, n (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Odpověď PASI 75, n (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Odpověď PASI 90, n (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA vyhojení nebo minimální léze, n (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Počet pacientů s tělesnou hmotností ≤ 100 kg	251	151	244
Odpověď PASI 75, n (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Počet pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg	96	58	103
Odpověď PASI 75, n (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a $p < 0,001$ pro ustekinumab 45 mg nebo 90 mg ve srovnání s etanerceptem.

^b $p = 0,012$ pro ustekinumab 45 mg ve srovnání s etanerceptem.

Ve studii psoriázy 1 bylo přetrvání PASI 75 signifikantně lepší při kontinuální léčbě ve srovnání s vysazením léčby ($p < 0,001$). Podobné výsledky byly pozorovány s každou dávkou ustekinumabu. V 1. roce (týdnu 52) bylo PASI 75 u 89 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a u 63 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby) ($p < 0,001$). V 18 měsících (týdnu 76) bylo PASI 75 u 84 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou a u 19 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s placebem (vysazení léčby). Ve 3. roce (týdnu 148) bylo PASI 75 u 82 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou. V 5. roce (týdnu 244) bylo PASI 75 u 80 % pacientů opět randomizovaných do skupiny s udržovací léčbou.

U pacientů opět randomizovaných do skupiny s placebem, u kterých byla po $\geq 50\%$ ztrátě zlepšení PASI znovu zahájena jejich původní léčba ustekinumabem, bylo během 12 týdnů po opětovném zahájení léčby znovu dosaženo zlepšení na PASI 75 u 85 % pacientů.

Ve studii psoriázy 1 bylo v týdnu 2 a v týdnu 12 v každé skupině léčené ustekinumabem prokázáno, ve srovnání s placebem, významné zlepšení DLQI od výchozího stavu. Zlepšení se udrželo do týdne 28. Podobné významné zlepšení bylo pozorováno v studii psoriázy 2 v týdnech 2 a 12 a udrželo se do týdne 24. Ve studii psoriázy 1 bylo oproti placebo v každé skupině léčené ustekinumabem významné zlepšení psoriázy nehtů (Nail Psoriasis Severity Index), souhrnných skóre fyzické a mentální složky SF-36 a ve svědění dle Visual Analogue Scale (VAS). Ve studii psoriázy 2 bylo také v každé skupině léčené ustekinumabem, ve srovnání s placebem, významné zlepšení Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ).

Psoriatická artritida (PsA) (dospělí)

Bylo prokázáno, že ustekinumab zlepšuje známky a příznaky, fyzické funkce a se zdravím související kvalitu života a redukuje rychlost progresu periferního poškození kloubů u dospělých pacientů s aktivní PsA.

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena u 927 pacientů ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s aktivní PsA (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů), navzdory nesteroidní protizánětlivé léčbě (NSAID) nebo chorobu modifikující antirevmatické léčbě (DMARD). U pacientů v těchto studiích byla zjištěna diagnóza PsA po dobu nejméně 6 měsíců. Byli zařazeni pacienti s každým subtypem PsA, včetně polyartikulární artritidy bez průkazu revmatoidních uzlíků (39 %), spondylitidy s periferní artritidou (28 %), asymetrické periferní artritidy (21 %), distální interfalangeální účasti (12 %) a mutilující artritidy (0,5 %). Přes 70 % a 40 % pacientů v obou studiích mělo na počátku enteazitidu, resp. daktylitidu. Pacienti randomizovaní do

skupiny s ustekinumabem dostali podkožně dávku 45 mg, 90 mg, nebo placebo v týdnu 0 a 4, a dále dostávali stejnou dávku každých 12 týdnů (q12w). Přibližně 50 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek MTX (≤ 25 mg/týden).

Ve studii PsA 1 (PSUMMIT I) a studii PsA 2 (PSUMMIT II) bylo 80 % resp. 86 % pacientů dříve léčených DMARD. Ve studii 1 nebyla povolena předchozí léčba antagonisty TNF- α . Ve studii 2 byla většina pacientů (58 %, n = 180) již dříve léčena jedním nebo více antagonisty TNF- α , přičemž u více než 70 % z nich byla v jakémkoli čase trvání studie léčba antagonisty TNF- α pozastavena na základě nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti.

Známky a příznaky

Léčba ustekinumabem vedla k významnému zlepšení parametrů aktivity onemocnění ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Primárním cílovým parametrem bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli odpovědi odpovídající American College of Rheumatology (ACR) 20. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4 níže.

Tabulka 4: Počet pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi ve Studii psoriatické artritidy 1 (PSUMMIT I) a Studii psoriatické artritidy 2 (PSUMMIT II) ve 24. týdnu

	Studie psoriatické artritidy 1			Studie psoriatické artritidy 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Počet randomizovaných pacientů	206	205	204	104	103	105
Odpověď ACR 20, n (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
Odpověď ACR 50, n (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
Odpověď ACR 70, n (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	146	145	149	80	80	81
Odpověď PASI 75, n (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
Odpověď PASI 90, n (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Kombinovaná odpověď PASI 75 a ACR 20, n (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Počet pacientů ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpověď ACR 20, n (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	105	105	111	54	58	57
Odpověď PASI 75 n (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Počet pacientů > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpověď ACR 20, n (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Počet pacientů s ≥ 3 % BSA ^d	41	40	38	26	22	24
Odpověď PASI 75, n (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Počet pacientů s plochou kůže postižené psoriázou ≥ 3 % BSA ve výchozím stavu

Odpovědi ACR 20, 50 a 70 se nadále zlepšovaly nebo byly zachovány až do 52. týdne (studie PsA 1 a 2) a 100. týdne (studie PsA 1). Ve studii PsA 1 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 ve 100. týdnu u 57 % (45 mg) resp. 64 % (90 mg) pacientů. Ve studii PsA 2 bylo dosaženo odpovědi ACR 20 v 52. týdnu u 47 % (45 mg) resp. 48 % (90 mg) pacientů.

Procento pacientů, kteří dosáhli ve 24. týdnu modifikované odpovědi podle kritérií odpovědi PsA (PsARC; *PsA response criteria*), bylo u skupin s ustekinumabem také významně vyšší v porovnání s placebem. Odpovědi PsARC byly udrženy až do 52. a 100. týdne. Ve skupině pacientů s dominující symptomatologií spondylitida s periferní artritidou a léčených ustekinumabem, došlo ve 24. týdnu ke zlepšení skóre Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) o 50 % a 70 % v porovnání s placebem.

Odpovědi pozorované u skupin léčených ustekinumabem byly podobné u pacientů užívajících současně MTX a pacientů, kteří neužívali současně MTX, a byly udrženy až do 52. a 100. týdne. U pacientů dříve léčených antagonisty TNF- α , kteří dostávali ustekinumab, bylo dosaženo větší odpovědi ve 24. týdnu, než u pacientů užívajících placebo (odpověď ACR 20 v týdnu 24 u dávky 45 mg a 90 mg byla 37 % resp. 34 %, ve srovnání s placebem 15 %, $p < 0,05$) a odpovědi byly udrženy až do 52. týdne.

U pacientů s entezitidou a daktylitidou ve výchozím stavu ve studii PsA1 pozorováno významné zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem v porovnání s placebem. Ve studii PsA 2 bylo významné zlepšení skóre entezitidy a skóre numerického zlepšení (statisticky nevýznamného) daktylitidy pozorované ve 24. týdnu ve skupině s ustekinumabem 90 mg ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre entezitidy a daktylitidy bylo udrženo až do 52. a 100. týdne.

RTG odpověď

Strukturální poškození jak rukou, tak nohou bylo vyjádřeno jako změna celkového skóre podle Van der Heijde - Sharp (vdH - S skóre) upraveného pro PsA přidáním distálních interfalangeálních kloubů rukou, ve srovnání s výchozím stavem. Byla provedena pre-specifikovaná integrovaná analýza kombinující data od 927 pacientů v obou studiích PsA 1 a 2. Ustekinumab prokázal statisticky významné snížení rychlosti progresu strukturálního poškození v porovnání s placebem, měřeno pomocí změny od výchozího stavu do 24. týdne v celkovém modifikovaném skóre vdH – S (průměr $\pm$ SD skóre byl $0,97 \pm 3,85$ ve skupině s placebem ve srovnání s $0,40 \pm 2,11$ a $0,39 \pm 2,40$ ve skupině s ustekinumabem 45 mg ($p < 0,05$) resp. 90 mg ($p < 0,001$)). Tento efekt byl tažen studií PsA 1. Účinek byl považován za prokázaný bez ohledu na současné užívání MTX a byl udržován až do 52. týdne (integrovaná analýza) a 100. týdne (studie PsA 1).

Fyzické funkce a kvalita života související se zdravím

U pacientů léčených ustekinumabem bylo ve 24. týdnu prokázáno signifikantní zlepšení fyzických funkcí při hodnocení pomocí dotazníku index funkční disability-DI (HAQ-DI; *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení $\geq 0,3$ v HAQ-DI skóre od výchozí hodnoty bylo také významně vyšší ve skupině s ustekinumabem ve srovnání s placebem. Zlepšení skóre HAQ-DI od výchozí hodnoty bylo udrženo až do 52. týdne a 100. týdne.

Došlo k výraznému zlepšení skóre DLQI ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem ve 24. týdnu, které bylo udrženo až do 52. a 100. týdne. Ve studii PsA 2 došlo k výraznému zlepšení skóre funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění – únava (FACIT-F; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) ve skupinách s ustekinumabem ve srovnání s placebem ve 24. týdnu. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení únavy (4 body FACIT-F) byl také významně vyšší ve skupinách s ustekinumabem v porovnání s placebem. Zlepšení skóre FACIT bylo udrženo až do 52. týdne.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou. U pediatrické populace s psoriázou nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost ustekinumabu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre Crohn's Disease Activity Index [CDAI] ≥ 220 a ≤ 450). Klinický vývojový program sestával ze dvou 8týdenních intravenózních indukčních studií (UNITI-1 a UNITI-2), následovaných 44týdenní subkutánní, randomizovanou udržovací studií s vysazením léku (IM-UNITI), představující 52 týdnů léčby.

Indukční studie zahrnuly 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) pacientů. Primárním cílovým parametrem u obou indukčních studií byl podíl subjektů v klinické odpovědi (definována jako snížení skóre CDAI o ≥ 100 bodů) v 6. týdnu. Údaje o účinnosti byly v obou studiích shromažďovány a analyzovány po dobu 8 týdnů. Byly povoleny současné dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů, aminosalicylátů a antibiotik, přičemž 75 % pacientů nadále dostávalo nejméně jeden z těchto léků. V obou studiích byli pacienti randomizováni do skupin léčených v nultém týdnu jednorázovým intravenózním podáním buď doporučené odstupňované dávky přibližně 6 mg/kg (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok), fixní dávky 130 mg ustekinumabu nebo placeba.

U pacientů ve studii UNITI-1 selhala předchozí léčba antagonistům TNF- α nebo ji nesnášeli. U přibližně 48 % pacientů selhala 1 předchozí antagonistům TNF- α léčba a u 52 % selhaly 2 nebo 3 předchozí antagonistům TNF- α terapie. V této studii vykázalo 29,1 % pacientů nedostatečnou počáteční odpověď (primární non-respondéři), 69,4 % pacientů odpovědělo, ale odpověď vymizela (sekundární non-respondéři) a 36,4 % pacientů antagonistům TNF- α terapie netolerovalo.

U pacientů ve studii UNITI-2 selhala nejméně jedna konvenční léčba, včetně kortikosteroidů nebo imunomodulátorů, přičemž tito pacienti nebyli dosud léčeni antagonistům TNF- α (68,6 %) nebo antagonistům TNF- α terapii dostali, ale ta u nich neselhala (31,4 %).

V obou studiích UNITI-1 a UNITI-2 byl v porovnání s placebem ve skupině léčené ustekinumabem významně větší podíl pacientů v klinické odpovědi a remisi (tabulka 5). Klinická odpověď a remise byly u pacientů léčených ustekinumabem významné již ve 3. týdnu a do 8. týdne se dále zlepšovaly. V těchto indukčních studiích byla v porovnání se skupinou léčenou dávkou 130 mg účinnost odstupňovaných dávek vyšší a lépe udržitelná, a proto je odstupňované dávkování doporučenou intravenózní indukční dávkou.

Tabulka 5: Indukce klinické odpovědi a remise ve studiích UNITI-1 a UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo n= 247	Doporučená dávka ustekinumabu n=249	Placebo n = 209	Doporučená dávka ustekinumabu n=209
Klinická remise, 8. týden	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 6. týden	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinická odpověď (100 bodů), 8. týden	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70bodová odpověď, 3. týden	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70bodová odpověď, 6. týden	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi. 70bodová odpověď je definována

jako pokles skóre CDAI o nejméně 70 bodů

* Selhání antagonistů TNF- α

** Selhání konvenční terapie

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

Udržovací studie (IM-UNITI) hodnotila 388 pacientů, kteří ve studiích UNITI-1 a UNITI-2 v 8. týdnu po indukci ustekinumabem dosáhli 100bodové klinické odpovědi.

Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené subkutánním udržovacím režimem buď dávkou 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů, nebo dávkou 90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů, nebo placebem po dobu 44 týdnů (ohledně doporučeného udržovacího dávkování viz bod 4.2).

V porovnání se skupinou léčenou placebem si ve 44. týdnu klinickou remisi a odpověď udržel významně vyšší podíl pacientů ve skupinách léčených ustekinumabem (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Udržení klinické odpovědi a remise ve studii IM-UNITI (44. týden; 52 týdnů po zahájení indukční dávky)

	Placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů n = 128 [†]	90 mg ustekinumabu každých 12 týdnů n = 129 [†]
Klinická remise	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinická odpověď	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Klinická remise bez kortikosteroidů	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinická remise u pacientů:			
v remisi na začátku udržovací léčby	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
kteří vstoupili ze studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
kteří dosud nebyli léčeni antagonistou-TNF- α	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
kteří vstoupili ze studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinická remise je definována jako skóre CDAI < 150; klinická odpověď je definována jako pokles skóre CDAI o nejméně 100 bodů nebo setrvání v klinické remisi

* Placebová skupina byla složena z pacientů, kteří odpověděli na léčbu ustekinumabem a na začátku udržovací léčby byli randomizováni do skupiny léčené placebem.

[†] Pacienti, kteří na začátku udržovací léčby setrvali ve 100bodové klinické odpovědi na ustekinumab

[‡] Pacienti, u kterých selhala konvenční léčba, nikoli však léčba antagonistům TNF- α

[§] Pacienti, kteří byli vůči antagonistům TNF- α refrakterní/intolerantní

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominálně významný ($p < 0,05$)

Ve studii IM-UNITI si 29 ze 129 pacientů při léčbě každých 12 týdnů neudrželo odpověď na ustekinumab a bylo jim povoleno upravit dávkování ustekinumabu na podávání každých 8 týdnů. Ztráta léčebné odpovědi byla definována jako skóre indexu aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 bodů a zvýšení tohoto skóre o ≥ 100 bodů ve srovnání s hodnotami ve výchozím stavu. U těchto pacientů bylo za 16 týdnů po úpravě dávkování dosaženo klinické remise u 41,4 % pacientů.

Pacienti, kteří v 8. týdnu indukčních studií UNITI-1 a UNITI-2 na indukci ustekinumabem klinicky neodpověděli (476 pacientů), byli zařazeni do nerandomizované části udržovací studie (IM-UNITI) a dostávali v tu dobu dávku 90 mg ustekinumabu subkutánní injekcí. O osm týdnů později dosáhlo 50,5 % pacientů klinické odpovědi a nadále dostávalo každých 8 týdnů udržovací dávku; z těchto pacientů,

kteří pokračovali na udržovací dávce, si ve 44. týdnu většina odpověď udržela (68,1 %) a dosáhla remise (50,2 %), a to v podílech, které byly podobné podílům u pacientů, kteří na indukci ustekinumabem na začátku odpověděli.

Ze 131 pacientů, kteří na indukci ustekinumabem odpověděli a kteří na začátku udržovací studie byli randomizováni do skupiny léčené placebem, u 51 pacientů následně došlo ke ztrátě odpovědi a dostávalo každých 8 týdnů dávku 90 mg ustekinumabu subkutánně. Většina pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi a kteří znovu začali používat ustekinumab, tak učinila do 24 týdnů po indukční infuzi. Z těchto 51 pacientů dosáhlo 70,6 % pacientů klinické odpovědi a 39,2 % pacientů dosáhlo klinické remise za 16 týdnů po obdržení první subkutánní dávky ustekinumabu.

Pacienti, kteří ve studii IM-UNITI dokončili 44. týden, byli způsobilí pokračovat v léčbě v prodloužení studie. Mezi 567 pacienty, kteří vstoupili do prodloužení studie a byli v něm léčeni ustekinumabem, byly klinická remise a odpověď obecně udržovány do 252. týdne jak u pacientů, u kterých selhaly léčby antagonisty TNF, tak u pacientů, u kterých selhaly konvenční terapie.

U pacientů s Crohnovou chorobou nebyla v tomto prodloužení studie s léčbou trvající až 5 let identifikována žádná nová bezpečnostní rizika.

Endoskopie

U 252 pacientů s vhodnou výchozí endoskopickou aktivitou nemoci byl v podstudii hodnocen endoskopický vzhled sliznice. Primárním cílovým parametrem byla změna výchozího skóre Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), což je složené skóre sledující 5 ileo-kolonických segmentů na přítomnost/velikost vředů, podíl slizničního povrchu potaženého vředy, podíl slizničního povrchu postiženého jakoukoli jinou lézí, a přítomnost/typ zúžení/striktur. V 8. týdnu, po jednorázové intravenózní indukční dávce, byla změna skóre SES-CD větší ve skupině léčené ustekinumabem ($n = 155$, průměr změny = -2,8), než ve skupině léčené placebem ($n = 97$, průměr změny = -0,7, $p = 0,012$).

Odpověď pacientů s fistulami

V podskupině pacientů s odtékajícími fistulami při vstupu do studie (8,8 %; $n = 26$), dosáhlo za 44 týdnů 12/15 (80 %) ustekinumabem léčených pacientů odpovědi fistuly (definováno jako $\geq 50\%$ snížení počtu odtékajících fistul oproti výchozím hodnotám z indukční studie) v porovnání s 5/11 (45,5 %) pacienty exponovanými placebu.

Kvalita života související se zdravím

Kvalita života související se zdravím byla hodnocena pomocí dotazníků Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) a SF-36. V 8. týdnu vykázali v porovnání s placebem pacienti léčení ustekinumabem statisticky významně vyšší a klinicky smysluplná zlepšení celkového skóre IBDQ a mentální složky souhrnného skóre SF-36 (Mental Component Summary Score) v obou studiích UNITI-1 a UNITI-2, a fyzické složky souhrnného skóre SF-36 (Physical Component Summary Score) ve studii UNITI-2. Tato zlepšení se ve studii IM-UNITI do 44. týdne v porovnání s placebem obecně udržela lépe u pacientů léčených ustekinumabem.

Zlepšení kvality života související se zdravím bylo obecně udržováno po dobu prodloužení studie do 252. týdne.

Imunogenita

Protilátky proti ustekinumabu se mohou tvořit během léčby ustekinumabem a většina z nich je neutralizujících. Tvorba protilátek proti ustekinumabu souvisí se zvýšenou clearance a sníženou účinností ustekinumabu, s výjimkou pacientů s Crohnovou chorobou, kde nebyla pozorována snížená účinnost. Není žádná zjevná korelace mezi přítomností protilátek proti ustekinumabu a vznikem reakcí v místě vpichu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ustekinumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s Crohnovou chorobou. U

pediatrické populace nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián doby dosažení maximální koncentrace v séru ($t_{\max}$) byl 8,5 dne po jednorázové subkutánní dávce 90 mg aplikované zdravým jedincům. Mediány hodnot $t_{\max}$ ustekinumabu po subkutánním podání jednorázové dávky 45 mg nebo 90 mg pacientům s psoriázou byly srovnatelné s hodnotami nalezenými u zdravých jedinců.

Absolutní biologická dostupnost ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání byla u pacientů s psoriázou stanovena na 57,2 %.

Distribuce

Medián hodnoty distribučního objemu během terminální fáze (V_z) po jednorázovém intravenózním podání pacientům s psoriázou byl mezi 57 až 83 ml/kg.

Biotransformace

Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa.

Eliminace

Medián systémové clearance (CL) po jednorázovém intravenózním podání byl u pacientů s psoriázou v rozmezí od 1,99 do 2,34 ml/den/kg. Medián poločasu ($t_{1/2}$) ustekinumabu byl u pacientů s psoriázou, s psoriatickou artritidou, Crohnovou chorobou přibližně 3 týdny. Napříč všemi studiemi psoriázy a psoriatické artritidy se pohyboval v rozmezí od 15 do 32 dnů. V populační farmakokinetické analýze byla u pacientů s psoriázou zdánlivá clearance (CL/F) 0,465 l/den a zdánlivý distribuční objem (V/F) 15,7 l. CL/F ustekinumabu nebyla ovlivněna pohlavím. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že u pacientů s pozitivním testem na přítomnost protilátek proti ustekinumabu byla tendence k vyšší clearance ustekinumabu.

Linearita dávek

U pacientů s psoriázou stoupala systémová expozice ustekinumabu ($C_{\max}$ a AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce po jednorázovém intravenózním podání dávek v rozmezí od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg nebo po jednorázovém subkutánním podání dávek v rozmezí přibližně od 24 mg do 240 mg.

Jednorázová dávka versus opakované dávky

Časové profily koncentrace ustekinumabu v séru byly po jednorázovém nebo opakovaném subkutánním podání dávky obvykle predikovatelné. U pacientů s psoriázou bylo rovnovážného stavu koncentrací ustekinumabu v séru dosaženo do 28. týdne po zahájení subkutánního dávkování v týdnu 0 a 4 a dále pak každých 12 týdnů. Medián údolní/minimální koncentrace v rovnovážném stavu byl v rozmezí od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) a od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Při subkutánním podávání ustekinumabu každých 12 týdnů nebyla v průběhu doby pozorována jeho akumulace v séru.

U pacientů s Crohnovou chorobou byla po intravenózní dávce přibližně 6 mg/kg od 8. týdne podávána každých 8 nebo 12 týdnů subkutánní udržovací dávka 90 mg ustekinumabu. Rovnovážných koncentrací ustekinumabu se dosáhlo na začátku druhé udržovací dávky. U pacientů s Crohnovou chorobou se medián minimálních koncentrací v rovnovážném stavu při podávání 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů pohyboval od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml a při podávání každých 12 týdnů od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml. Rovnovážné minimální hladiny ustekinumabu dosahované při podávání dávky 90 mg ustekinumabu každých 8 týdnů byly v porovnání s rovnovážnými minimálními koncentracemi po podávání dávky 90 mg každých 12 týdnů spojeny s vyšším výskytem klinické remise.

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku

V populační farmakokinetické analýze za použití údajů od pacientů s psoriázou bylo zjištěno, že

tělesná hmotnost je nejvýznamnější proměnnou ovlivňující clearance ustekinumabu. Medián CL/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 55 %. Medián V/F byl u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg, ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≤ 100 kg, vyšší přibližně o 37 %. Mediány údolních/minimálních koncentrací ustekinumabu v séru byly u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 100 kg), kteří dostávali dávku 90 mg, srovnatelné s pacienty s nižší tělesnou hmotností (≤ 100 kg), kteří dostávali dávku 45 mg. Podobné výsledky byly získány z konfirmační populační farmakokinetické analýzy za použití údajů od pacientů s psoriatickou artritidou.

Úprava frekvence dávkování

U pacientů s Crohnovou chorobou měly na základě pozorovaných údajů a analýz populační farmakokinetiky randomizované subjekty, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, v čase nižší sérové koncentrace ustekinumabu v porovnání se subjekty, u kterých nedošlo ke ztrátě odpovědi. U Crohnovy choroby byla úprava dávky z 90 mg každých 12 týdnů na 90 mg každých 8 týdnů spojena se zvýšením minimálních sérových koncentrací ustekinumabu a s doprovodným zvýšením účinnosti.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje. U starších pacientů nebyly specifické studie provedeny.

Farmakokinetika ustekinumabu byla obecně srovnatelná u pacientů asijského a neasijského původu s psoriázou .

U pacientů s Crohnovou chorobou byla proměnlivost clearance ustekinumabu ovlivněna tělesnou hmotností, hodnotami albuminu v séru, pohlavím a stavem protilátek proti ustekinumabu, přičemž tělesná hmotnost byla hlavní kovariáta ovlivňující distribuční objem. U Crohnovy choroby byla clearance navíc ovlivněna C-reaktivním proteinem, selháním předchozí léčby antagonistou tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) a rasou (asijská versus neasijská). Vliv těchto kovariát byl v rámci ±20 % typické nebo referenční hodnoty příslušného farmakokinetického parametru, proto není u těchto kovariát úprava dávkování nutná. Současné podávání imunomodulátorů nemělo na dispozici ustekinumabem významný vliv.

V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné účinky tabáku nebo alkoholu na farmakokinetiku ustekinumabu.

Biologická dostupnost ustekinumabu po podání injekční stříkačkou nebo předplněným perem byla srovnatelná.

U pediatrické populace nebylo předplněné pero studováno a nedoporučuje se pro používání u pediatrických pacientů.

Regulace enzymů cytochromu P450

Ve studii *in vitro* na lidských hepatocytech byly hodnoceny účinky IL-12 nebo IL-23 na regulaci enzymů cytochromu P450, což ukázalo, že IL-12 a/nebo IL-23 v koncentracích 10 ng/ml nemění aktivitu lidských enzymů cytochromu P450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, nebo 3A4; viz bod 4.5).

Otevřená studie lékových interakcí fáze 1, studie CNTO1275CRD1003, byla provedena za účelem vyhodnocení účinku ustekinumabu na aktivitu enzymu cytochromu P450 po indukci a udržovacím podáváním u pacientů s aktivní Crohnovou chorobou (n=18). Při současném podávání s ustekinumabem ve schváleném doporučeném dávkování u pacientů s Crohnovou chorobou nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v expozici kofeinu (substrát CYP1A2), warfarinu (substrát CYP2C9), omeprazolu (substrát CYP2C19), dextromethorfanu (substrát CYP2D6) nebo midazolamu (substrát CYP3A) (viz bod 4.5).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, vývojové a reprodukční

toxicity, včetně farmakologického studie bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko (např. orgánovou toxicitu) pro člověka. Ve studiích vývojové a reprodukční toxicity provedených na makacích jávských nebyly pozorovány ani nežádoucí účinky na fertilitu samců, ani novorozenecké defekty nebo vývojová toxicita. Při použití analogické protilátky proti IL-12/23 u myši nebyly pozorovány žádné známky nežádoucích účinků na fertilitu samic.

Ve studiích na zvířatech byly hladiny dávek přibližně až 45krát vyšší než nejvyšší ekvivalent dávek určených k podání pacientům s psoriázou a výsledné vrcholové koncentrace v séru opic byly 100krát vyšší než vrcholové koncentrace, které byly pozorované u lidí.

Studie karcinogenity nebyly s ustekinumabem provedeny z důvodu nedostatku vhodných modelů pro protilátku, která zkříženě nereaguje s podjednotkou p40 cytokinů IL-12/23 u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru
3 roky

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru
3 roky

Jednotlivá předplněná pera mohou být uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dnů v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy bylo předplněné pero poprvé vyjmuto z chladničky, a datum likvidace. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile bylo předplněné pero uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí být vráceno do chladničky. Předplněné pero zlikvidujte, pokud nebylo použito do 30 dnů při uchovávání při pokojové teplotě, nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V případě potřeby lze jednotlivá předplněná pera uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C (viz bod 6.3).

6.5. Druh obalu a obsah balení

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru

0,5 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s připevněnou jehlou z nerezové oceli,

sestavené do předplněného pera.

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru

1 ml roztoku v 1ml injekční stříkačce ze skla třídy I s připevněnou jehlou z nerezové oceli, sestavené do předplněného pera.

Yesintek je k dispozici v balení po 1 předplněném peru.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok v předplněném peru Yesintek se nesmí protřepávat. Roztok musí být před subkutánním podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice nebo nezměnil barvu. Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý. Léčivý přípravek nesmí být používán, pokud má roztok změněnou barvu nebo je zakalený, nebo pokud jsou v něm přítomny cizí částice. Před podáním má přípravek Yesintek dosáhnout pokojové teploty (přibližně půl hodiny). Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Yesintek neobsahuje konzervační látky, proto nesmí být použit jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek, který zůstal v předplněném peru. Yesintek je dodáván jako sterilní, jednorázové předplněné pero. Předplněné pero nesmí být nikdy znovu použito. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/24/1892/005

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/24/1892/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE / VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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
Indie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne,
Dublín,
D09 C6X8
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (130 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dinatrium- soli EDTA, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, sacharóza, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
130 mg/26 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Pouze k jednorázovému použití.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irsko, D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1892/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (130 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok
ustekinumab

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po naředění Netřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

130 mg/26 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yesintek 45 mg injekční roztok
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, E 433, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
45 mg/0,5 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irsko, D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1892/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yesintek 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY (45 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yesintek 45 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
45 mg/0,5 ml
1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte. Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum expirace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

(A Biocon Biologics Company)

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irsko, D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1892/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Yesintek 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTR S INJEKČNÍ STRÍKAČKOU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yesintek 45 mg injekční roztok
ustekinumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

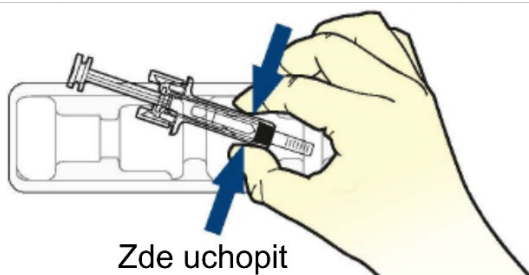
Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg/0,5 ml

6. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Subkutánní podání



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Yesintek 45 mg injekční roztok
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
90 mg/1 ml
1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte. Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) jednorázově po dobu až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum expirace.

10. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irsko, D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1892/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yesintek 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
BLISTR S INJEKČNÍ STRÍKAČKOU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yesintek 90 mg injekční roztok
ustekinumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

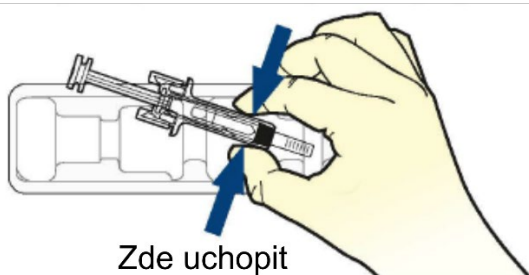
Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg/1 ml

6. JINÉ

Subkutánní podání



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Yesintek 90 mg injekční roztok
stekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNÉ PERO (45 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
45 mg/0,5 ml
1 předplněné pero s jednorázovou dávkou

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno období v délce až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1892/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yesintek 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA (45 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Yesintek 45 mg injekce
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

45 mg/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNÉ PERO (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru
ustekinumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
90 mg/1 ml
1 předplněné pero s jednorázovou dávkou

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Netřepejte.
Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Datum likvidace, pokud je přípravek uchováván při pokojové teplotě:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno období v délce až 30 dnů, avšak nepřesahující původní datum použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/24/1892/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Yesintek 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA (90 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Yesintek 90 mg injekce
ustekinumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

90 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak bude přípravek Yesintek podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Yesintek a k čemu se používá

Co je Yesintek

Přípravek Yesintek obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Přípravek Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva což jsou přípravky, které tlumí část imunitního systému.

K čemu se Yesintek používá

Přípravek Yesintek se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby - u dospělých dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně odpovídat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo

lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé známky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4. obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Yesintek. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru.** Imunosupresiva, jako je přípravek Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) – může být vyšší riziko vzniku nádoru.**
- **Pokud máte nebo jste nedávno měl(a) infekci, nebo pokud máte jakékoli abnormální otevřené rány na kůži (píštěle).**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže) v místech s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Pokud podstupujete jinou léčbu psoriázy nebo psoriatické artritidy** – např. užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby a přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte, a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice (cévní mozková příhoda)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených přípravkem Yesintek byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice). Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalův obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Yesintek - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje sodík

Přípravek Yesintek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Nicméně předtím než přípravek Yesintek dostanete, je mísen s roztokem, který sodík obsahuje. Poraďte se se svým lékařem, pokud máte dodržovat dietu s nízkým obsahem sodíku.

Yesintek obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,4 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 130mg/26ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známé alergie.

3. Jak bude přípravek Yesintek podáván

Přípravek Yesintek je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou Crohnovy choroby.

Přípravek Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok Vám bude podávat lékař, a to prostřednictvím kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze) trvající nejméně 1 hodinu. Poraďte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek dostanete a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

- Lékař vypočítá doporučenou intravenózní infuzní dávku podle Vaší tělesné hmotnosti.

Vaše tělesná hmotnost	Dávka
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Děti s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

- Lékař stanoví doporučenou intravenózní infuzní dávku podle Vaší tělesné hmotnosti.

Vaše tělesná hmotnost	Dávka
≥ 40 až ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg až ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánní injekce), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.

Jak se Yesintek podává

- První dávku přípravku Yesintek k léčbě Crohnovy choroby podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze).

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak se přípravek Yesintek podává, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže zapomenete přijít na podání dávky nebo jej nestihnete, obraťte se na svého lékaře a dohodněte si jiný termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, příznaky se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kteroukoli z těchto známek.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek Yesintek vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Známky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Reakce související s infuzí – Pokud se léčíte na Crohnovu chorobu, podává se první dávka přípravku Yesintek kapačkou do žíly (intravenózní infuze). U některých pacientů se během infuze objevily závažné alergické reakce.

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, lékař může rozhodnout, že už přípravek Yesintek nebudete používat.

Infekce - můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z následujících známek.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a nachlazení (mohou postihnout až 1 osobu 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží (flegmóna) (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100). Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek musíte dávat pozor na známky příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nebudete používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku

- Zarudnutí a bolest v místě injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Přípravek Yesintek 130 mg koncentrát pro infuzní roztok se podává v nemocnici nebo na klinice a pacienti jej tedy nemusí uchovávat ani s ním nakládat.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Netřeptejte injekční lahvičkou s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

- Jestliže je uzávěr porušen.
- Yesintek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý naředěný infuzní roztok nebo nepoužitý přípravek který zůstal v injekční lahvičce a stříkačce musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu v 26 ml.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát dinatrium- soli EDTA, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 30 ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 130 mg ustekinumabu ve 26 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost:

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se pečlivě zaznamenávat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny k ředění:

Přípravek Yesintek koncentrát pro infuzní roztok musí ředit a připravovat zdravotník za využití aseptické techniky.

1. Na základě pacientovy tělesné hmotnosti vypočtete dávku a počet injekčních lahviček přípravku Yesintek, který bude potřeba (viz bod 3, tabulka 1, tabulka 2). Jedna 26ml injekční lahvička přípravku Yesintek obsahuje 130 mg ustekinumabu.
2. Z 250 ml infuzního vaku odeberte takový objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného, který odpovídá přidávanému objemu přípravku Yesintek, a zlikvidujte jej. (Na každou potřebnou injekční lahvičku přípravku Yesintek odstraňte 26 ml roztoku chloridu sodného, na 2 injekční lahvičky odstraňte 52 ml, na 3 injekční lahvičky odstraňte 78 ml, na 4 injekční lahvičky odstraňte 104 ml).
3. Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 26 ml přípravku Yesintek a přidejte je do 250 ml infuzního vaku. Konečný objem infuzního vaku by měl být 250 ml. Jemně promíchejte.
4. Naředěný roztok před podáním vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte jej, pokud se u něj pozorují viditelně neprůsvitné částice, změna barvy nebo cizí částice.
5. Naředěný roztok podávejte po dobu nejméně jedné hodiny. Po naředění musí být infuze dokončena do dvanácti hodin od naředění v infuzním vaku.
6. Používejte pouze infuzní soupravu s in-line, sterilním, nepyrogenním filtrem málo vázajícím proteiny (velikost pórů 0,2 mikrometru).
7. Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Uchovávání

V případě potřeby lze naředěný infuzní roztok uchovávat při pokojové teplotě. Infuze musí být dokončena do 12 hodin od naředění v infuzním vaku. Chraňte před mrazem. Po naředění se nevracejte do chladničky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 45 mg injekční roztok ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Yesintek, přečtěte si pozorně tuto informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak se Yesintek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1 Co je Yesintek a k čemu se používá

Co je Yesintek

Přípravek Yesintek obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Přípravek Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva což jsou přípravky, které tlumí část imunitního systému.

K čemu se Yesintek používá

Přípravek Yesintek se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza – u dospělých a dětí od 6 let a starších
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby – u dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. Yesintek zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Yesintek se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii, nebo u kterých tyto léčby nejsou účinné.

Yesintek se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let a starších se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, které nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Yesintek pro:

- zmírnění známek a příznaků onemocnění,
- zlepšení fyzického stavu,
- zpomalení poškození kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně odpovídat, nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé známky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4. obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Yesintek. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru.** Imunosupresiva, jako je přípravek Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) – může být vyšší riziko vzniku nádoru.**
- **Pokud máte nebo jste nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže) v místech s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Pokud podstupujete jinou léčbu psoriázy nebo psoriatické artritidy – např. užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem).** Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedených léčeb s přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.

- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice (cévní mozková příhoda)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených přípravkem Yesintek byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice). Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy), se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Yesintek - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 45mg/0,5ml předplněné injekční stříkačce / injekční lahvičce, což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se Yesintek používá

Přípravek Yesintek je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Yesintek určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poraďte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Yesintek. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přípravku Yesintek přibližně 6 mg/kg podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí Váš lékař.

Děti a dospívající ve věku od 6 let a starší Psoriáza

- Váš lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Yesintek, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Yesintek podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Yesintek používá

- Přípravek Yesintek se podává ve formě injekce pod kůži („subkutánně“). Při zahájení léčby může přípravek Yesintek injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek Yesintek budete injekčně podávat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Yesintek podávat.
- Další informace o tom, jak injekčně podávat přípravek Yesintek, jsou uvedeny v bodě „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yesintek, než jste měl(a)

Jestliže jste si injekčně podal(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Yesintek, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže jste si zapomněl(a) podat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kteroukoli z těchto známek.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravek Yesintek vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Znamky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, lékař může rozhodnout, že už přípravek Yesintek nebudete používat.

Infekce - můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z následujících známek.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a nachlazení (mohou postihnout až 1 osobu z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží (flegmóna) (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 osobu ze 100).

100).

Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek musíte dávat pozor na známky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nebudete používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění (pruritus)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)

- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Netřeptejte injekční lahvičkou s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Jestliže je pečeť/uzávěr porušen.

Yesintek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce nebo stříkačce musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace Co

Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Je dodáván v krabici obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné 2 ml injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 45 mg

ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra píchnu první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Yesintek injikovat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Yesintek injikovat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek Yesintek s jinými roztoky na injekci.
- Netřepejte injekční lahvičkou s přípravkem Yesintek. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

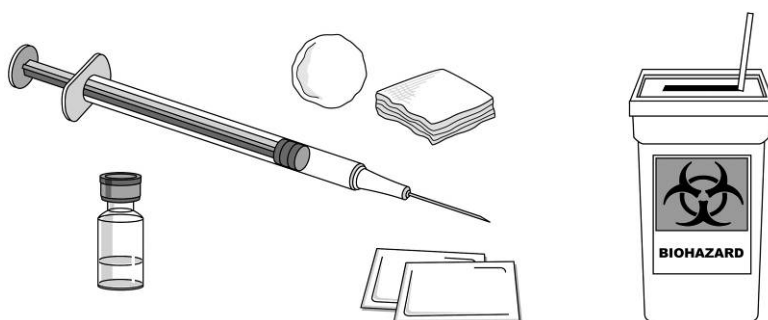
1. Zkontrolujte počet injekčních lahviček a připravte si materiály:

Vyndejte injekční lahvičku(y) z chladničky. Nechte stát injekční lahvičku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci. Zkontrolujte, že

- počet injekčních lahviček a síly jsou správné
- Je-li Vaše dávka 45 mg nebo menší, dostanete jednu 45 mg injekční lahvičku přípravku Yesintek.
- Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45 mg injekční lahvičky přípravku Yesintek a budete si muset píchnout dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro další injekci levé stehno) a aplikujte obě injekce těsně za sebou. Pro každou injekci použijte novou jehlu a stříkačku.
- Injekční lahvička nemá být použita a je třeba ji zlikvidovat, pokud:
- jde o jiné léčivo
- vypršela doba expirace
- injekční lahvička je poškozená a má poškozený uzávěr
- roztok v injekční lahvičce není čirý, bezbarvý až světle žlutý
- roztok je zabarvený nebo zakalený a obsahuje cizí částice
- roztok je zmrazen.

Děti s pediatrickou psoriázou s tělesnou hmotností méně než 60 kg potřebují nižší dávku než 45 mg. Ujistěte se, že znáte správné množství (objem), které odeberete z injekční lahvičky, a že máte správný typ injekční stříkačky potřebný pro dávku. Pokud neznáte typ injekční stříkačky nebo správné množství přípravku, kontaktujte svého lékaře pro bližší instrukce.

Připravte si vše, co budete potřebovat a položte to na čistý povrch. Budete potřebovat injekční stříkačku, jehlu a antiseptický (desinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a odpadní nádobu na použité jehly (viz Obrázek 1).



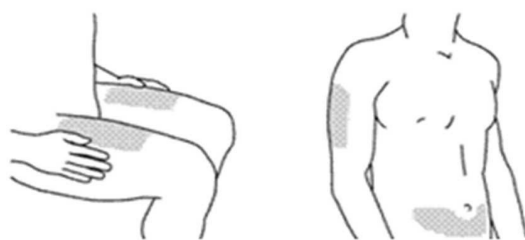
Obrázek 1

2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz Obrázek 2)

- Yesintek se injikuje pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro injekci je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy.

- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s aplikací injekce, potom on nebo ona může vybrat místo injekce na horní části paže.



*šedá místa se doporučují pro aplikaci injekce

Obrázek 2

Připravte místa injekce

- Umyjte si dobře ruce mýdlem a teplou vodou.
- Otřete místo na kůži desinfekčním tampónem.
- Nedotýkejte se znovu tohoto místa před aplikací injekce.

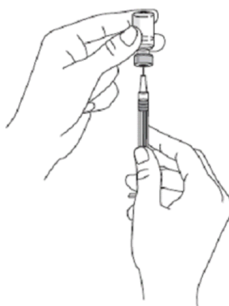
3. Připravte dávku:

- Odstraňte víčko z injekční lahvičky (viz Obrázek 3)



Obrázek 3

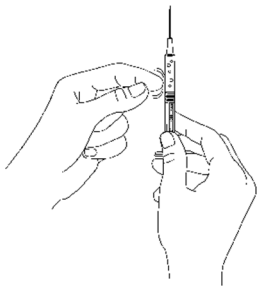
- Neodstraňujte zátku.
- Očistěte zátku desinfekčním tampónem.
- Položte injekční lahvičku na rovný povrch.
- Vezměte injekční stříkačku a odstraňte kryt jehly.
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného.
- Propíchněte jehlou gumovou zátku.
- Otočte injekční lahvičku se stříkačkou dnem vzhůru.
- Táhněte pístem injekční stříkačky, abyste naplnil(a) stříkačku tekutinou v množství dle předpisu lékaře.
- Je důležité, aby jehla byla stále v roztoku. To brání tvorbě vzduchových bublin ve stříkačce (viz Obrázek 4).



Obrázek 4

- Vytáhněte jehlu z injekční lahvičky.

- Držte stříkačku s jehlou směrem nahoru, abyste viděl(a), zda jsou uvnitř nějaké vzduchové bubliny.
- Pokud tam jsou vzduchové bubliny, poklepejte jemně na stěnu, dokud se vzduchové bubliny nepřemístí do vrchní části stříkačky (viz Obrázek 5).



Obrázek 5

- Potom tlačte na píst, dokud nejsou odstraněny všechny vzduchové bubliny (ale žádná tekutina).
- Neodkládejte injekční stříkačku a zabraňte dotyku jehly s čímkoli.

4. Injikujte dávku:

- Jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže.
- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až injikujete všechnen roztok. Na píst tlačte jemně a rovnoměrně a udržujte kůži jemně stisknutou.
- Když je píst stlačen až nadoraz, vytáhněte jehlu a povolte kůži.

5. Po aplikaci injekce:

- Po injekci přitlačte na místo injekce na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě injekce se může objevit malé množství krve nebo roztoku. To je normální.
- Na místo po vpichu můžete přiložit vatový tampón nebo gázu a přidržet po dobu 10 vteřin.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo po injekci přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité stříkačky a jehly je nutno umístit do obalu odolného proti propíchnutí. Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte podle místních požadavků.
- Prázdné injekční lahvičky, tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).

Výrobce:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Distributor:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN
Irsko, D13 R20R

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Yesintek, přečtěte si pozorně tuto informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak se Yesintek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1 Co je Yesintek a k čemu se používá

Co je Yesintek

Přípravek Yesintek obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva což jsou přípravky, které tlumí část imunitního systému).

K čemu se Yesintek používá

Přípravek Yesintek se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let a starších
- psoriatická artritida - u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. Yesintek zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Yesintek se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii, nebo u kterých tyto léčby nejsou účinné.

Přípravek Yesintek se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let a starších se středně těžkou až

těžkou plakovou psoriázou, které nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Yesintek pro:

- zmírnění známek a příznaků onemocnění,
- zlepšení fyzického stavu,
- zpomalení poškození kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně odpovídat, nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.

Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé známky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4. obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Yesintek. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru.** Imunosupresiva, jako je přípravek Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) – může být vyšší riziko vzniku nádoru.**
- **Pokud máte nebo jste nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže) v místech s psoriázou nebo na normální kůži.**
- **Pokud podstupujete jinou léčbu psoriázy nebo psoriatické artritidy – např. užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem).** Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie – není známo,**

zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.

- **Pokud je vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice (cévní mozková příhoda)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených přípravkem Yesintek byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice). Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo máte být očkovan(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkovan(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy), se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Yesintek - nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 45mg/0,5ml předplněné injekční stříkačce / injekční lahvičce, což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se Yesintek používá

Přípravek Yesintek je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Yesintek určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Yesintek. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přípravku Yesintek přibližně 6 mg/kg podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí Váš lékař.

Děti a dospívající ve věku od 6 let a starší Psoriáza

- Váš lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Yesintek, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45 mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Yesintek podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Yesintek používá

- Přípravek Yesintek se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Yesintek injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
 - Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek Yesintek budete injekčně podávat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Yesintek podávat.
 - Další informace o tom, jak injekčně podávat přípravek Yesintek, jsou uvedeny v bodě „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.
- Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yesintek, než jste měl(a)

Jestliže jste si injekčně podal(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Yesintek, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže jste si zapomněl(a) podat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kteroukoli z těchto známek.

- Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou u pacientů používajících přípravek Yesintek vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Známky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, lékař může rozhodnout, že už přípravek Yesintek nebudete používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z následujících známek.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a nachlazení (mohou postihnout až 1 osobu z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží (flegmóna) (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 osobu ze 100).

100).

Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůř bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek musíte dávat pozor na známky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost; kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nebudete používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění (pruritus)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)

- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Yesintek také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na krabičce. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po datu spotřeby zaznamenaném na krabičce při vyjmutí z chladničky, tj. po skladování delším než 30 dní při 30 °C.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno. Yesintek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v injekční stříkačce musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

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

Výrobce**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 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

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

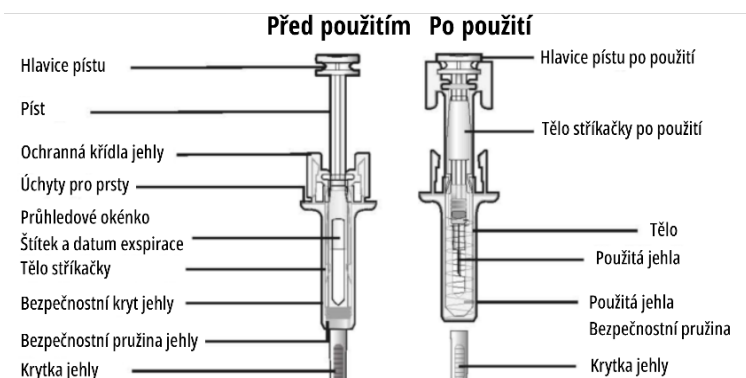
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na Obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka



Pokyny k podání injekce s přípravkem Yesintek

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra píchne první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Yesintek injikovat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Yesintek injikovat. Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek Yesintek s jinými roztoky na injekci.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Yesintek. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

1. Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček a připravte si vše potřebné:

Příprava pro použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci. Po tuto dobu neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křidélek chrániče jehly, nebo krytky jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Nepokoušejte se sejmut ochranný kryt jehly z předplněné stříkačky.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.
- Zkontrolujte, že počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné.
Je-li Vaše dávka 45 mg, dostanete jednu 45 mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Yesintek.
Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete dvě 45 mg předplněné injekční stříkačky přípravku Yesintek a budete si muset píchnout dvě injekce. Pro tyto dvě injekce zvolte dvě odlišná místa (například pro jednu injekci pravé stehno a pro další injekci levé stehno) a aplikujte obě injekce těsně za sebou.
- Máte správný léčivý přípravek.
- Dosud neuplynula doba použitelnosti.
- Předplněná injekční stříkačka není poškozená.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý, bezbarvý až světle žlutý.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce není zabarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý.
- Připravte si vše potřebné a rozložte to na dobře osvětlený, čistý a rovný povrch. Budete potřebovat antiseptický (desinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a odpadní nádobu na použité jehly.

Informace ke uchovávání

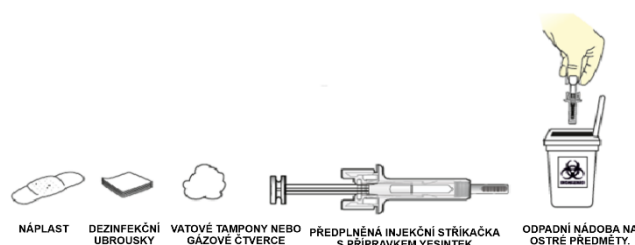
Předplněné injekční stříkačky musí být až do použití uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C (36 °F to 46 °F) v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem.

- Chraňte před mrazem. Injekční lahvičkou netřeste.
- V případě potřeby lze jednotlivé předplněné injekční stříkačky skladovat při pokojové teplotě do 30 °C (86 °F) maximálně 30 dnů, a to v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem.
- Jakmile je injekční stříkačka skladována při pokojové teplotě, nemá být vrácena do chladničky.
- Pokud není obsah stříkačky spotřebován do 30 dnů skladování při pokojové teplotě, stříkačku zlikvidujte.

Připravte si potřebný materiál

Připravte si vše potřebné a rozložte to na dobře osvětlený, čistý a rovný povrch. Tím se rozumí

- dezinfekční ubrousky,
- vatový tampon nebo gáza,
- a odpadní nádoba na ostré předměty,
- injekce s předepsanou dávkou přípravku Yesintek (viz obrázek 2)

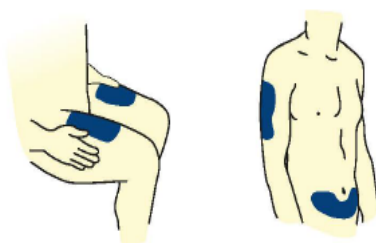


Obrázek 2

2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz Obrázek 3)

- Yesintek se injikuje pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro injekci je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy.
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s aplikací injekce, potom on nebo ona může vybrat místo injekce na horní části paže.



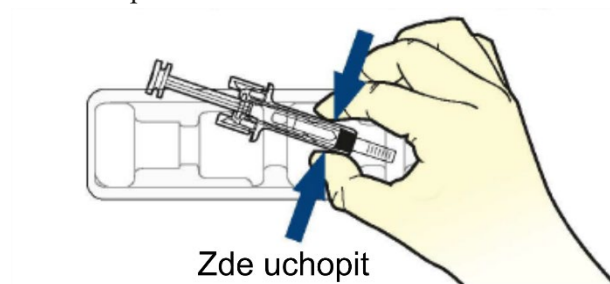
Obrázek 3

*Modré oblasti jsou doporučená místa vpichu.

Připravte místa injekce

- Zvolte dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochu.
- Umyjte si dobře ruce mýdlem a teplou vodou. Po umytí rukou se nedotýkejte obličeje ani vlasů.
- Otřete místo na kůži dezinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před aplikací injekce. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- Vyjměte plato s předplněnou injekční stříkačkou z krabičky.

- Otevřete plato sloupnutím krytu. Podržte ochranný kryt jehly (jak je znázorněno na obrázku 4) a vyjměte předplněnou stříkačku z plata.

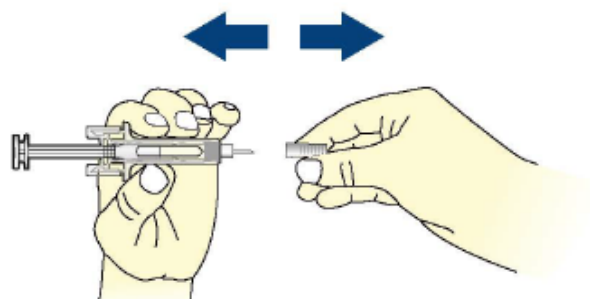


Obrázek 4

- Podržte předplněnou injekční stříkačku tak, aby zakrytá jehla směřovala nahoru.

3. Odstraňte krytku jehly (viz Obrázek 5):

- Krytka jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si aplikovat injekci.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.
- Sejměte krytku jehly a vyhoďte ji. Při sejmutí krytky se nesmíte dotýkat pístu.

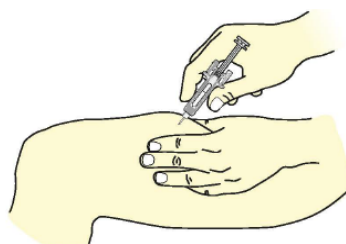


Obrázek 5

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly, kterou není nutné odstranit. To je normální.
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného.
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou upadla na zem, nepoužívejte ji. V tomto případě, prosím, kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.
- Injekci si aplikujte ihned po odstranění krytky jehly.

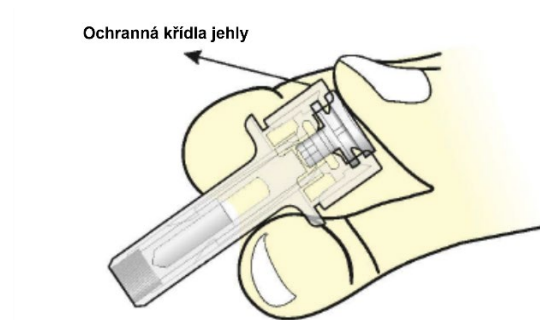
4. Injikujte dávku:

- Podržte předplněnou injekční stříkačku mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavu pístu a druhou rukou jemně stiskněte očištěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz Obrázek 6)



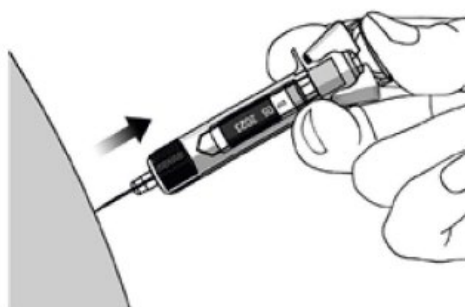
Obrázek 6

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až injikujete všechnu roztok a hlava pístu se nachází mezi aktivačními křídélky chrániče jehly (viz Obrázek 7).



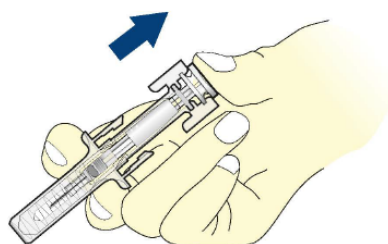
Obrázek 7

- Když je píst stlačen až nadoraz, ponechte palec stále na pístu, vytáhněte jehlu a povolte kůži (viz Obrázek 8).



Obrázek 8

- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu, aby se píst v prázdné stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní uzávěr, viz Obrázek 9:



Obrázek 9

5. Po aplikaci injekce:

- Po injekci přitlačte na místo injekce na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě injekce se může objevit malé množství krve nebo roztoku. To je normální.
- Na místo po vpichu můžete přiložit vatový tampón nebo gázu a přidržet po dobu 10 vteřin.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo po injekci přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité stříkačky je nutno umístit do obalu odolného proti propíchnutí (viz Obrázek 10). Nikdy nepoužívejte již použité injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte podle místních požadavků.
- Tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 10

Výrobce:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Distributor:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek. Pokud jste rodič nebo ošetřovatel, který bude podávat dítěti přípravek Yesintek, přečtěte si pozorně tuto informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak se Yesintek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1 Co je Yesintek a k čemu se používá

Co je Yesintek

Yesintek obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva (přípravky, které tlumí část imunitního systému).

K čemu se Yesintek používá

Yesintek se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza - u dospělých a dětí od 6 let a starších
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby - u dospělých a dětí s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. Yesintek zmírní zánět a jiné příznaky tohoto onemocnění.

Yesintek se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo nereagují na léčbu jinými léčivými přípravky.

Yesintek se používá u dětí a dospívajících ve věku od 6 let a starších se středně těžkou až těžkou

plakovou psoriázou, které nesnášejí fototerapii nebo systémovou léčbu, nebo u kterých tato léčba není účinná.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Yesintek pro:

- zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění,
- zlepšení Vašeho fyzického stavu,
- zpomalení poškození Vašich kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně odpovídat, nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou. Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Váš lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si Váš lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4. obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci** na přípravek Yesintek. Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru.** Imunosupresiva, jako je Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) – může být vyšší riziko vzniku nádoru.**
- **Pokud máte nebo jste měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se rány** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jiné způsoby léčby psoriázy nebo psoriatické artritidy – např.** užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedenou léčbou a přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie –** není známo, zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je vám více než 65 let –** můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených přípravkem Yesintek byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí s psoriázou mladších 6 let, u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, ani u dětí s psoriatickou artritidou mladších 18 let, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- O všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena v plodném věku, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Yesintek dostávala, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš doktor rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Yesintek – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 90mg/1ml předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobovat

alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se Yesintek používá

Přípravek Yesintek je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Yesintek určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Obvyklá doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Yesintek. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Yesintek podá lékař ve formě kapací infuze do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací intravenózní dávce dostanete o 8 týdnů později další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Kdy dostanete další dávku, určí Váš lékař.

Děti a dospívající ve věku od 6 let a starší Psoriáza

- Váš lékař vypočítá správnou dávku včetně množství (objemu) přípravku Yesintek, aby Vám byla injikována správná dávka přípravku. Správná dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti v době, kdy bude každá dávka podávána.
- Pro děti, které potřebují dostat nižší dávku než celých 45 mg, je k dispozici 45 mg injekční lahvička.
- Pokud vážíte méně než 60 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 0,75 mg na kg tělesné hmotnosti.
- Pokud vážíte 60 kg až 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 45 mg.
- Pokud vážíte více než 100 kg, doporučená dávka přípravku Yesintek je 90 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů.

Děti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Yesintek podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Yesintek používá

- Yesintek se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Yesintek injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Yesintek budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Yesintek injikovat.

- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Yesintek, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yesintek, než jste měl(a)

Jestliže jste si injikoval(a) nebo Vám bylo injikováno příliš mnoho přípravku Yesintek, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte vnější obal (krabičku) od léku, i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže jste si zapomněl(a) injikovat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte některý z těchto příznaků.

- Závažné alergické reakce („anafylaxe“) u pacientů používajících přípravek Yesintek vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté příznaky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a teplota, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že byste už přípravek Yesintek neměl(a) používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte některé z následujících příznaků.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (mohou postihnout až 1 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („celulitida“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním

systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek byste měl(a) sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že byste neměl(a) používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže - zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrna lícního nervu“ nebo „Bellova obrna“), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna

- charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivé předplněné injekční stříkačky Yesintek také uchovávány při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byly chráněny před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněná injekční stříkačka poprvé vyjmuta z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabičce. Jakmile byla injekční stříkačka uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte injekční stříkačku, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Po datu spotřeby zaznamenaném na krabičce při vyjmutí z chladničky, tj. po skladování delším než 30 dní při 30 °C.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

Yesintek je pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývajících v injekční stříkačce musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace Co Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Pomocnými látkami jsou L-histidin, monohydrát L-histidin-monohydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a

voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Je dodáván v krabičce obsahující 1 jednorázovou dávku ve skleněné předplněné injekční stříkačce o objemu 1 ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

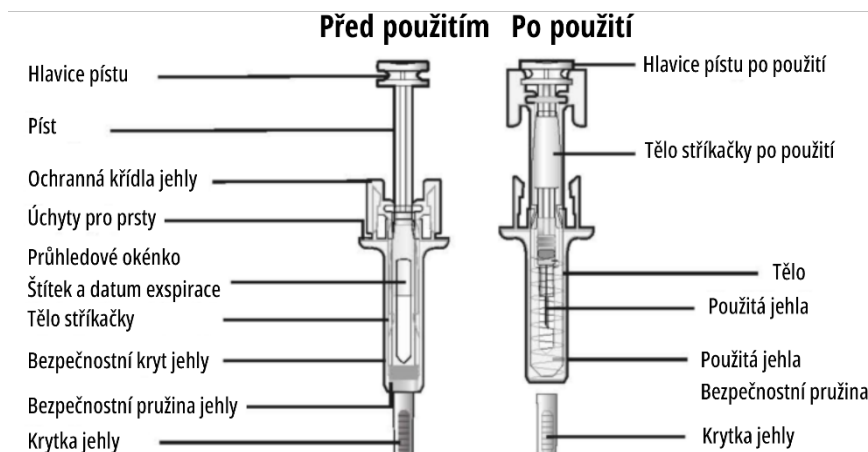
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k podání injekce

Na Obrázku 1 je znázorněna předplněná injekční stříkačka



Pokyny k podání injekce s přípravkem Yesintek

Na začátku léčby Vám lékař nebo zdravotní sestra píchne první injekci. Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si budete přípravek Yesintek injikovat sám (sama). Pokud se tak stane, budete zacvičen(a), jak si přípravek Yesintek injikovat.

Jestliže máte jakékoli otázky, jak si sám(a) dávat injekci, zeptejte se svého lékaře.

- Nemíchejte přípravek Yesintek s jinými roztoky na injekci.
- Netřepte předplněnou injekční stříkačkou s přípravkem Yesintek. Je to proto, že silné třepání může lék poškodit. Lék nepoužívejte, pokud s ním bylo silně třepáno.

1. Zkontrolujte počet předplněných injekčních stříkaček a připravte si vše potřebné:

Příprava pro použití předplněné injekční stříkačky

- Vyndejte předplněnou injekční stříkačku (stříkačky) z chladničky. Ponechte předplněnou injekční stříkačku půl hodiny při pokojové teplotě. Tím dosáhne roztok příjemné teploty pro injekci. Po tuto dobu neodstraňujte krytku jehly.
- Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo tak, aby jehla s krytkou směřovala vzhůru.
- Nedotýkejte se hlavy pístu, pístu, křidélek chrániče jehly, nebo krytky jehly.
- Nezatahujte píst zpět.
- Nepokoušejte se sejmut ochranný kryt jehly z předplněné stříkačky.
- Neodstraňujte krytku jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nebudete instruováni, abyste tak učinili.
- Zkontrolujte, že počet předplněných injekčních stříkaček a síly jsou správné.
- Je-li Vaše dávka 90 mg, dostanete jednu 90 mg předplněnou injekční stříkačku přípravku Yesintek.
- Máte správný léčivý přípravek.
- Dosud neuplynula doba použitelnosti.
- Předplněná injekční stříkačka není poškozená.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce je čirý, bezbarvý až světle žlutý.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce není zabarvený nebo zakalený a neobsahuje cizí částice.
- Roztok v předplněné injekční stříkačce není zmrzlý.
- Připravte si vše potřebné a rozložte to na dobře osvětlený, čistý a rovný povrch. Budete potřebovat antiseptický (desinfekční) tampón, gázu nebo vatový tampón a odpadní nádobu na použité jehly.

Informace ke uchování

Předplněné injekční stříkačky musí být až do použití uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C (36 °F to 46 °F) v původní krabici, aby byly chráněny před světlem.

- Chraňte před mrazem. Injekční lahvičkou netřeste.
- V případě potřeby lze jednotlivé předplněné injekční stříkačky skladovat při pokojové teplotě do 30 °C (86 °F) maximálně 30 dnů, a to v původní krabici, aby byly chráněny před světlem.
- Jakmile je injekční stříkačka skladována při pokojové teplotě, nemá být vrácena do chladničky.
- Pokud není obsah stříkačky spotřebován do 30 dnů skladování při pokojové teplotě, stříkačku zlikvidujte.

Připravte si potřebný materiál

Připravte si vše potřebné a rozložte to na dobře osvětlený, čistý a rovný povrch. Tím se rozumí

- dezinfekční ubrousky,
- vatový tampon nebo gáza,
- a odpadní nádoba na ostré předměty,
- injekce s předepsanou dávkou přípravku Yesintek (viz obrázek 2)

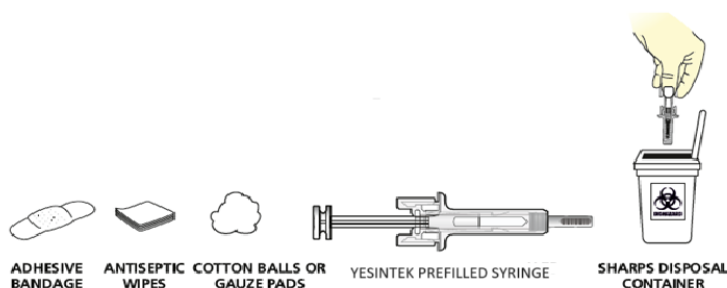


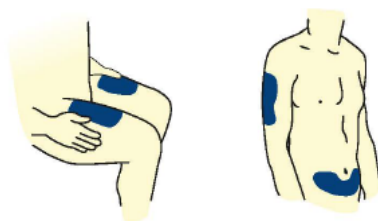
Figure 2

Obrázek 2

2. Vyberte si a připravte místo na injekci:

Vyberte si místo injekce (viz Obrázek 3)

- Yesintek se injikuje pod kůži (subkutánně).
- Dobrým místem pro injekci je horní část stehna nebo oblast břicha, nejméně 5 cm od pupíku.
- Pokud je to možné, nepoužívejte oblasti kůže, které jeví známky psoriázy.
- Jestliže Vám bude někdo pomáhat s aplikací injekce, potom on nebo ona může vybrat místo injekce na horní části paže.



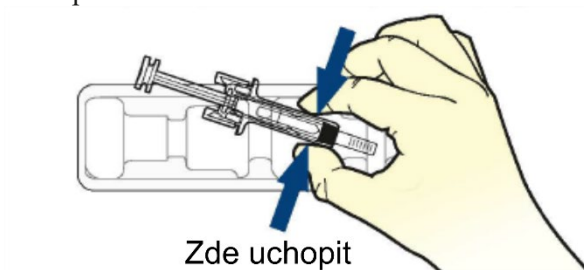
Obrázek 3

*Modré oblasti jsou doporučená místa vpichu.

Připravte místa injekce

- Zvolte dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochu.
- Umyjte si dobře ruce mýdlem a teplou vodou. Po umytí rukou se nedotýkejte obličeje ani vlasů.
- Otřete místo na kůži desinfekčním tampónem.
- **Nedotýkejte se** znovu tohoto místa před aplikací injekce. Před podáním injekce nechte pokožku uschnout.
- Vyjměte plato s předplněnou injekční stříkačkou z krabíčky.

- Otevřete plato sloupnutím krytu. Podržte ochranný kryt jehly (jak je znázorněno na obrázku 4) a vyjměte předplněnou stříkačku z plata.

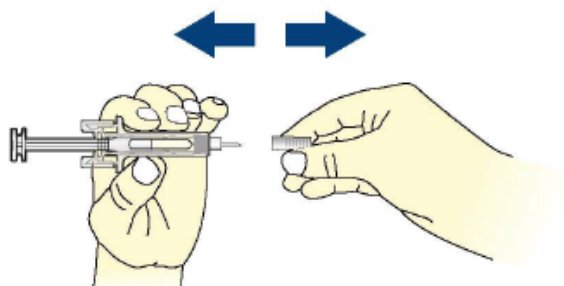


Obrázek 4

- Podržte předplněnou injekční stříkačku tak, aby zakrytá jehla směřovala nahoru.

3. Odstraňte krytku jehly (viz Obrázek 5):

- Krytka jehly **nesmí** být odstraněna dříve, než budete připraven(a) si aplikovat injekci.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku jednou rukou za její tělo.
- Sejměte krytku jehly a vyhod'te ji. Při sejmutí krytky se nesmíte dotýkat pístu.

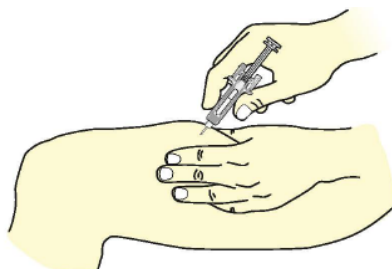


Obrázek 5

- V předplněné injekční stříkačce můžete zaznamenat vzduchové bubliny nebo kapku roztoku na konci jehly, kterou není nutné odstranit. To je normální.
- Nedotýkejte se jehly, ani se jehlou nedotkněte čehokoli jiného.
- Pokud Vám předplněná injekční stříkačka s odkrytou jehlou upadla na zem, nepoužívejte ji. V tomto případě, prosím, kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.
- Injekci si aplikujte ihned po odstranění krytky jehly.

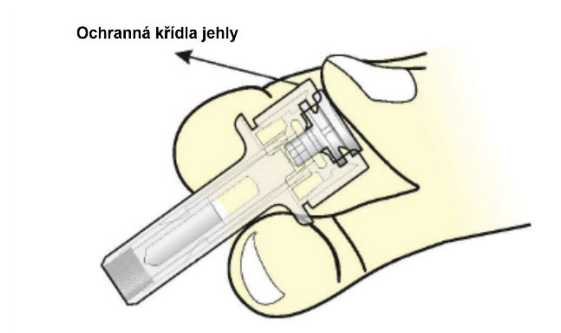
4. Injikujte dávku:

- Podržte předplněnou injekční stříkačku mezi ukazováčkem a prostředníčkem a připravte palec na hlavu pístu a druhou rukou jemně stiskněte očistěnou kůži mezi palec a ukazováček. Netiskněte ji pevně.
- Nikdy nevytahujte píst zpět.
- Jednoduchým a rychlým pohybem vpíchněte jehlu do stisknuté kůže tak daleko, jak to jde (viz Obrázek 6).



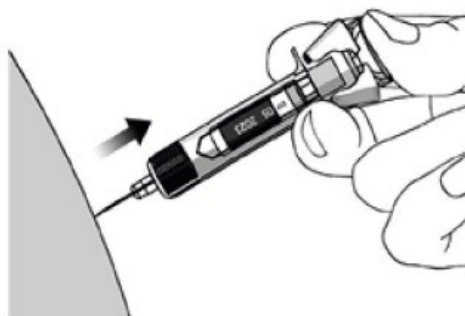
Obrázek 6

- Tlačte palcem na píst tak dlouho, až injikujete všechn roztok a hlava pístu se nachází mezi aktivačními křídélky chrániče jehly (viz Obrázek 7).



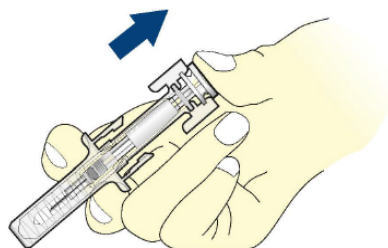
Obrázek 7

- Když je píst stlačen až nadoraz, ponechte palec stále na pístu, vytáhněte jehlu a povolte kůži (viz Obrázek 8).



Obrázek 8

- Pomalu sundejte palec z hlavy pístu, aby se píst v prázdné stříkačce mohl vrátit zpět nahoru a celou jehlu tak překryje bezpečnostní uzávěr, viz Obrázek 9:



Obrázek 9

5. Po aplikaci injekce:

- Po injekci přitlačte na místo injekce na několik vteřin desinfekční tampón.
- V místě injekce se může objevit malé množství krve nebo roztoku. To je normální.
- Na místo vpichu můžete přiložit vatový tampón nebo gázu a přidržet po dobu 10 vteřin.
- Netřete si místo vpichu. Pokud je to třeba, můžete místo po injekci přelepit menší náplastí.

6. Likvidace:

- Použité stříkačky a jehly je nutno umístit do obalu odolného proti propíchnutí (viz Obrázek 10). Nikdy nepoužívejte již použité jehly a injekční stříkačky z důvodů Vaší bezpečnosti a bezpečnosti druhých. Obal zlikvidujte podle místních požadavků.
- Tampóny a ostatní pomůcky lze vyhodit do domácího odpadu (koše).



Obrázek 10

Výrobce:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Distributor:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 45 mg injekční roztok v předplněném peru ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak se Yesintek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Yesintek a k čemu se používá

Co je Yesintek

Přípravek Yesintek obsahuje léčivou látku ustekinumab, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva, což jsou přípravky, které tlumí část imunitního systému.

K čemu se Yesintek používá

Přípravek Yesintek se používá k léčbě následujících závažných onemocnění:

- plaková psoriáza – u dospělých
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby – u dospělých

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. Yesintek zmírní zánět a jiné známky tohoto onemocnění.

Přípravek Yesintek se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii, nebo u kterých tyto léčby nejsou účinné.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je závažné onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte

aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Yesintek pro:

- zmírnění známek a příznaků onemocnění,
- zlepšení fyzického stavu,
- zpomalení poškození kloubů.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek ke zmírnění známek a příznaků onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.
- Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může způsobit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé známky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4 obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na přípravek Yesintek.** Poraďte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud jste někdy měl(a) jakýkoli typ nádoru.** Imunosupresiva, jako je přípravek Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí)** – může být vyšší riziko vzniku nádoru.
- **Pokud máte nebo jste nedávno měl(a) infekci.**
- **Pokud máte jakékoli nové nebo měnící se léze (ložiska poškozené kůže)** v místech s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jinou léčbu psoriázy nebo psoriatické artritidy – např.** užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace výše uvedené léčby s přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie** – není známo, zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je vám více než 65 let** – můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního

lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud je doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice (cévní mozková příhoda)

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených ustekinumabem byly pozorovány srdeční infarkt a cévní mozková příhoda (mozková mrtvice). Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek v předplněném peru se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, protože u této věkové skupiny nebyl studován. U dětí ve věku 6 let a starších a dospívajících s psoriázou se má místo toho používat předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička. U dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg se má místo toho používat infuzní roztok, předplněná injekční lahvička nebo injekční stříkačka.

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkovan(a) nebo máte být očkovan(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkovan(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné se vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena, která může otěhotnět, doporučuje se neotěhotnět, a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dítě dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy), se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojit. Vy a Váš lékař rozhodnete, zda budete kojit nebo používat přípravek Yesintek – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru 45 mg/0,5 ml, což odpovídá 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se Yesintek používá

Přípravek Yesintek je určen pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Yesintek určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván.

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Yesintek. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přípravku Yesintek přibližně 6 mg/kg podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může dávka 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Yesintek používá

- Přípravek Yesintek se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Yesintek injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se můžete dohodnout, že si přípravek Yesintek budete injekčně podávat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Yesintek podávat.
- Další informace o tom, jak injekčně podávat přípravek Yesintek, jsou uvedeny v bodě „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.
- Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yesintek, než jste měl(a)

Jestliže jste si injekčně podal(a) nebo Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Yesintek, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte krabičku od léku, i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže jste si zapomněl(a) podat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte kteroukoli z těchto známek.

- Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou u pacientů používajících ustekinumab vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000). Známky zahrnují:
- dýchací nebo polykací potíže
- nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
- otok obličeje, rtů, úst nebo hrdla.
- Časté známky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a horečka, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, lékař může rozhodnout, že už přípravek Yesintek nebudete používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z následujících známek.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a nachlazení (mohou postihnout až 1 osobu z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží (flegmóna) (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 osobu ze 100).
- Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek musíte dávat pozor na známky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost; kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži, nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte kteroukoli z výše uvedených známek infekce. Může jít o známky infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že nebudete používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže – zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění (pruritus)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, zhmoždění, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje (obrna lícního nervu nebo Bellova obrna), které je většinou přechodné
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza)
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid)
- Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Yesintek také uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuté z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na krabici. Datum likvidace nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile bylo předplněné pero uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C), nesmí se vracet do chladničky. Zlikvidujte předplněné pero, pokud se nepoužije při uchovávání při pokojové teplotě do 30 dnů nebo do původního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Netřeptejte předplněným perem s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrzl nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.
- Yesintek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v předplněném peru, musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Dodává se v krabici obsahující 1 jednodávkové, skleněné 1ml předplněné pero. Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg ustekinumabu v 0,5 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití Injekce Yesintek (ustekinumab) pro subkutánní podání Předplněné pero

Přečtěte si tento návod k použití pokaždé, když použijete předplněné pero Yesintek. Mohou se objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují rozhovor se zdravotnickým pracovníkem o vašem zdravotním stavu nebo léčbě.

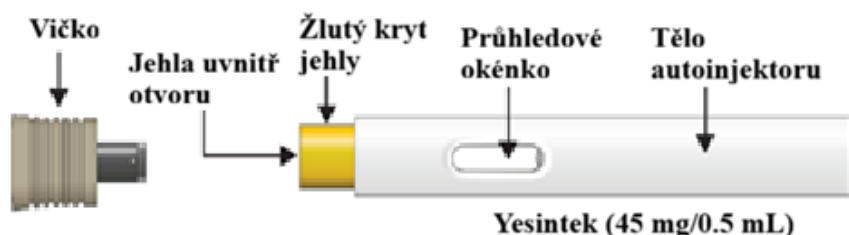
Důležité informace, které musíte vědět před podáním injekce přípravku Yesintek

- Yesintek je lék na předpis, který se podává injekčně pod kůži (subkutánně) z předplněného pera s jednorázovou dávkou.
- Předplněné pero Yesintek znovu nepoužívejte. Pro každou injekci vždy používejte nové předplněné pero Yesintek.
- Zdravotnický pracovník může rozhodnout, že vám pečovatel může podávat injekce doma. Vy i váš pečovatel musíte být před prvním použitím proškoleni o správném způsobu přípravy a podání injekce přípravku Yesintek.
- Neaplikujte injekci sobě ani nikomu jinému, dokud vám zdravotnický pracovník neukáže, jak si aplikovat přípravek Yesintek správným způsobem.
- Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud již uplynula doba použitelnosti nebo pokud je pero poškozené.
- Pokud je Vaše dávka 45 mg, obdržíte jedno 45mg předplněné pero.
- Pokud je Vaše dávka 90 mg, obdržíte dvě 45mg předplněná pera. Pokud obdržíte dvě 45mg předplněná pera pro podání dávky 90 mg, budete si muset podat dvě injekce, a to ihned po sobě.

Informace o uchovávání

- Předplněné pero Yesintek uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C (36 °F až 46 °F).
- Uchovávejte předplněné pero Yesintek v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby lze předplněné pero Yesintek uchovávat při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) (68 °F až 77 °F) po dobu až 30 dnů.
- Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud bylo uchováváno při pokojové teplotě déle než 30 dní. Předplněné pero Yesintek vyhod'te (zlikvidujte) do nádoby na ostré předměty. Další informace naleznete v kroku 15.
- Předplněné pero Yesintek chraňte před mrazem.
- Předplněným perem Yesintek netřepejte.
- Uchovávejte Yesintek a všechny léky mimo dosah dětí.

Součásti předplněného pera Yesintek



Obrázek A

Příprava přípravku Yesintek k podání injekce

1. Vyjměte 1 předplněné pero Yesintek

Vyjměte předplněné pero Yesintek z krabičky a položte jej na čistý, rovný povrch (viz obrázek B).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud krabička vypadá poškozená nebo pokud je porušena pečeť garantující neporušenost obalu.



Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněné pero Yesintek

- Zkontrolujte, zda není předplněné pero Yesintek poškozené (viz obrázek C).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud je poškozené.

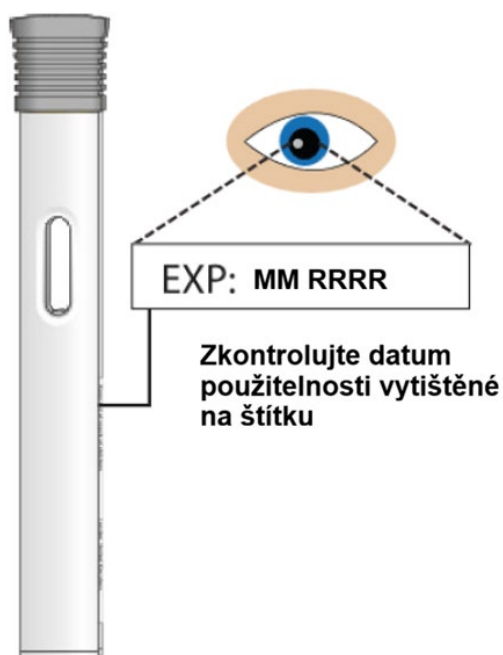


Obrázek C

3. Zkontrolujte datum použitelnosti

- Zkontrolujte datum použitelnosti vytištěné na štítku předplněného pera Yesintek (viz obrázek D).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud již uplynula doba použitelnosti.



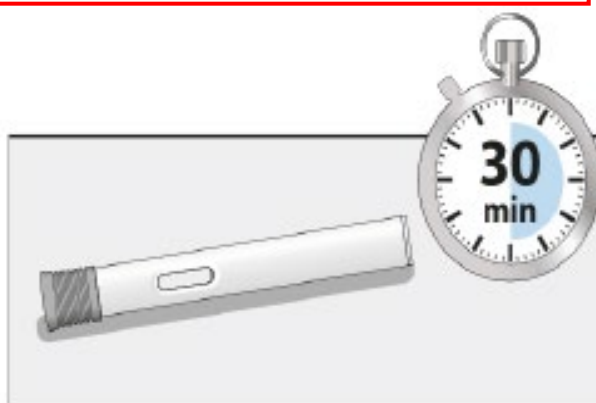
Obrázek D

4. Nechte předplněné pero Yesintek zahřát na pokojovou teplotu

- Pokud bylo předplněné pero Yesintek uchováváno v chladničce, ponechtejte ho asi 30 minut při pokojové teplotě. Injekce chladného léku může být bolestivá (viz obrázek E).

Nezahřívajte předplněné pero jiným způsobem. Neohřívajte jej například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo v blízkosti jiných zdrojů tepla.

Nesundávejte víčko, dokud nebudete připraveni podat injekci.



Obrázek E

5. Připravte si vše potřebné

- Připravte si všechny další potřebný materiál, který není součástí balení:

1 alkoholový ubrousek (viz obrázek F)



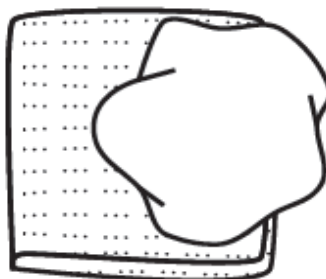
Obrázek F

1 nádoba na ostré předměty (viz obrázek G). Viz krok 15 pro pokyny, jak vyhodit (zlikvidovat) použité předplněné pero Yesintek.



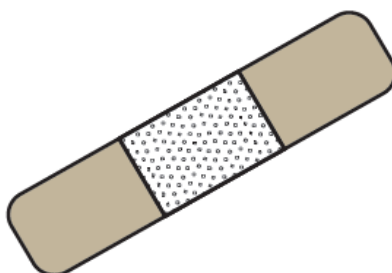
Obrázek G

1 gázový tampon nebo vatový tampon (viz obrázek H)



Obrázek H

1 náplast (viz obrázek I)



Obrázek I

6. Zkontrolujte lék

Poté, co předplněné pero Yesintek dosáhne pokojové teploty, **zkontrolujte lék v průhledovém**

okénku (viz obrázek J). Lék má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Je normální vidět malé vzduchové bubliny.

Nepoužívejte tento lék, pokud je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje velké částice.



Obrázek J

7. Vyberte místo vpichu injekce

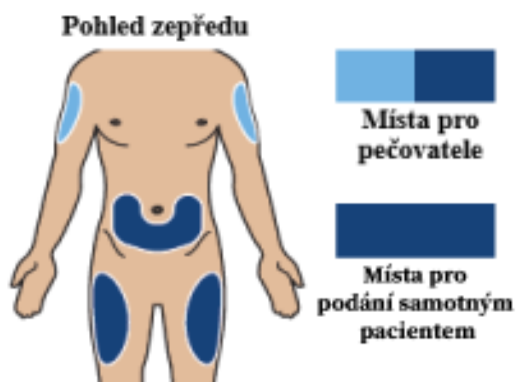
Přední **strana stehna** (doporučeno), nebo

- Oblast **břicha**, mimo oblast alespoň 5 cm od pupku.
- **Pokud vám injekci podává pečovatel**, můžete také použít **vnější část horní části paží** (viz obrázek K):

Neaplikujte injekci do kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá, šupinatá nebo zatvrdlá.

Neaplikujte injekcí do oblastí s jizvami nebo striemi.

Pro každou novou injekci **vždy** zvolte jiné místo vpichu, a to ve vzdálenosti alespoň 5 cm od místa použitého při poslední injekci.



Obrázek K

8. Umyjte si ruce a očistěte místo vpichu

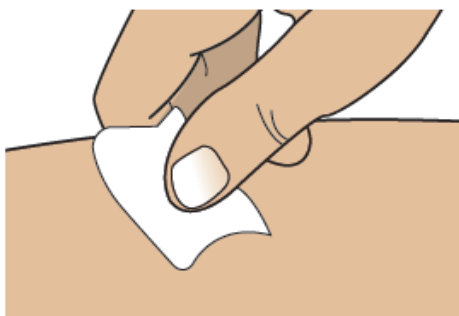
Dobře si umyjte ruce mýdlem a vodou (viz obrázek L).



Obrázek L

Očistěte zvolené místo vpichu alkoholovým ubrouskem (viz obrázek M). Poté nechte oschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se očištěného místa vpichu ani na něj nefoukejte a neosušujte jej proudem vzduchu



Obrázek M

Podání injekce přípravku Yesintek

9. Sejměte víčko předplněného pera Yesintek a vyhoďte jej

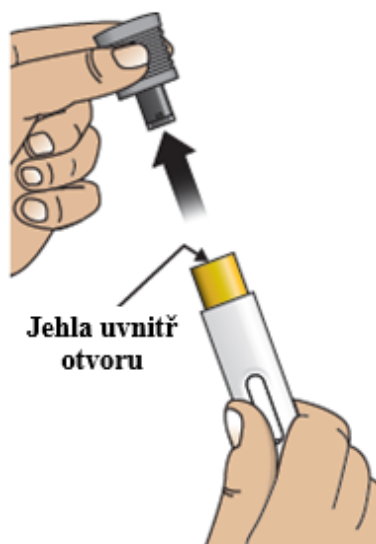
Jednou rukou držte tělo předplněného pera Yesintek a druhou rukou sejměte víčko přímým tahem (viz obrázek N).

Víčko vyhoďte (zlikvidujte) do domovního odpadu.

Nenasazujte víčko zpět, mohlo by dojít k poškození skryté jehly.

Nedotýkejte se žlutého krytu jehly a nepřikládejte prsty do blízkosti otvoru jehly.

Nepoužívejte předplněné pero, pokud vám upadne bez nasazeného víčka.

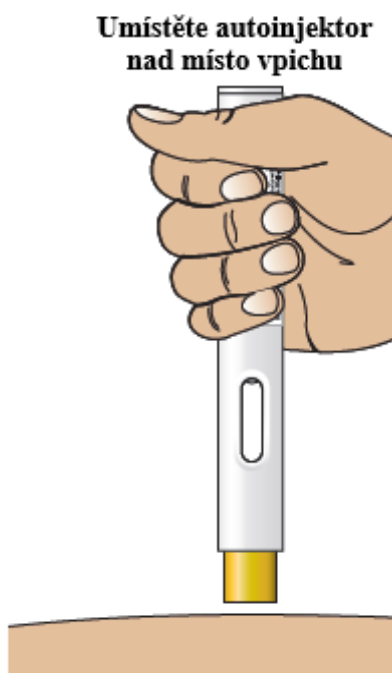


Obrázek N

10. Umístěte předplněné pero Yesintek

Umístěte předplněné pero Yesintek na očištěné místo vpichu.

Přiložte žlutý kryt jehly předplněného pera kolmo na kůži (pod úhlem 90 stupňů). Ujistěte se, že vidíte průhledové okénko (viz obrázek O).



Obrázek O

11. Zahajte podání injekce

Pro zahájení podání injekce přitlačte předplněné pero Yesintek přímo dolů na kůži (viz obrázek P).

Jakmile je zahájeno podání injekce, uslyšíte "1. kliknutí".



Obrázek P

12. Držte předplněné pero na kůži

Stále držte předplněné pero Yesintek přitisknuté na kůži a sledujte průhledové okénko.

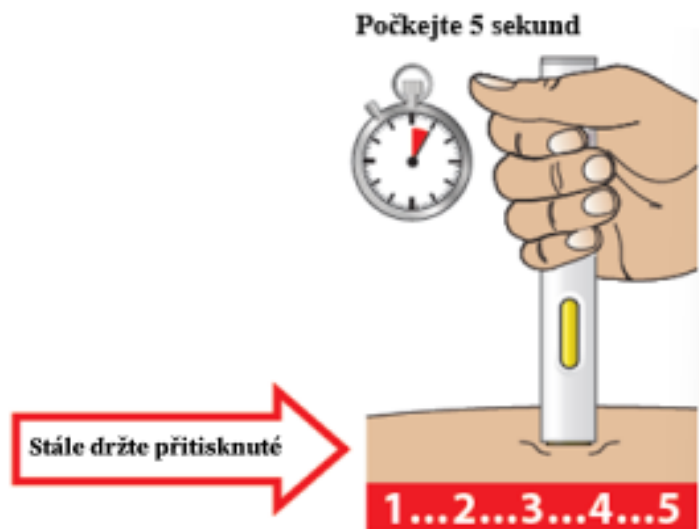
Průhledové okénko se změní na zcela žluté (viz obrázek Q) a uslyšíte "2. kliknutí". To může trvat až 15 sekund.



Obrázek Q

13. Počkejte 5 sekund

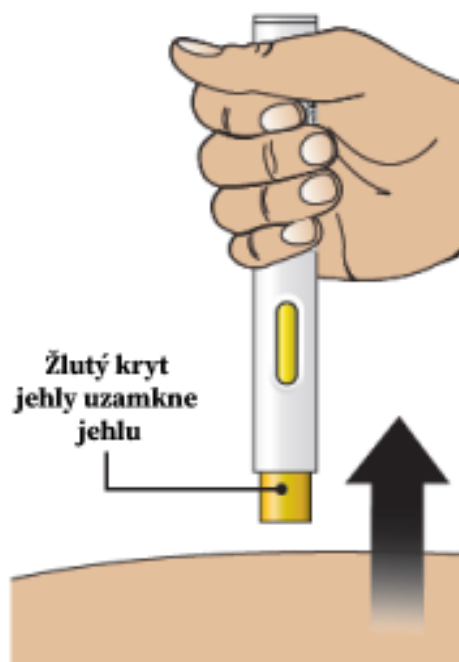
Držte předplněné pero stále přitisknuté na kůži a počkejte 5 sekund poté, co průhledové okénko zežloutne, abyste se ujistili, že byl podán veškerý lék (viz obrázek R).



Obrázek R

14. Vyjměte předplněné pero z kůže

- Zvedněte předplněné pero Yesintek přímo z kůže (viz obrázek S).
 - Žlutý kryt jehly se vysune, aby zakryl jehlu a uzamkl ji.

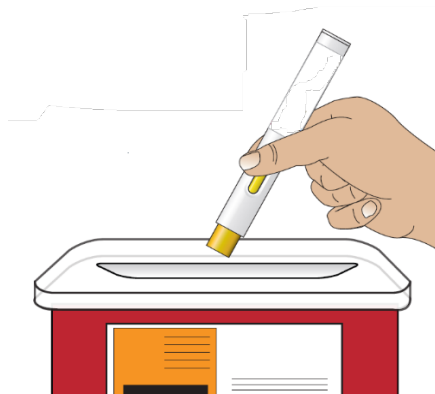


Obrázek S

Po podání injekce

15. Vyhod'te (zlikvidujte) použité předplněné pero Yesintek

Použité předplněné pero Yesintek vyhod'te do nádoby na ostré předměty (viz obrázek T).



Obrázek T

Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu v domácnosti, která je:

- vyrobená z odolného plastu,
- uzavíratelná těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aby ostré předměty nevypadly ven,
- je během používání stabilní a stojí ve svislé poloze,
- odolná proti úniku tekutin, a
- řádně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř.

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, dodržujte obecní pokyny pro správnou likvidaci nádob na ostré předměty platné ve Vašem státu. Mohou existovat státní nebo místní zákony o tom, jak máte likvidovat použité jehly a injekční stříkačky.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to nepovolují obecní pokyny platné ve Vašem státu.

Nerecyklujte použitou nádobu na ostré předměty.

16. Zkontrolujte místo vpichu

- Pokud v místě vpichu krvácíte, můžete na místo vpichu přitlačit vatový tampon nebo gázový tampon (viz obrázek U).
- V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt náplastí.



Obrázek U

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yesintek 90 mg injekční roztok v předplněném peru ustekinumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

Tato příbalová informace byla vytvořena pro osobu používající přípravek.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Yesintek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat
3. Jak se Yesintek používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yesintek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Yesintek

Yesintek obsahuje léčivou látku „ustekinumab“, což je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou proteiny (bílkoviny), které rozeznávají jiné určité proteiny v těle a specificky se na ně vážou.

Yesintek patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných imunosupresiva, přípravky, které tlumí část imunitního systému.

K čemu se Yesintek používá

Yesintek podávaná pomocí předplněného pera se používá k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- plaková psoriáza – u dospělých
- psoriatická artritida – u dospělých
- středně těžká až těžká forma Crohnovy choroby – u dospělých

Plaková psoriáza

Plaková psoriáza je kožní onemocnění, které způsobuje zánět kůže a nehtů. Yesintek zmírní zánět a jiné příznaky tohoto onemocnění.

Yesintek podávaná pomocí předplněného pera se používá u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou plakovou psoriázou, kteří nemohou užívat cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii nebo nereagují na léčbu jinými léčivými přípravky

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, obvykle doprovázené lupénkou. Jestliže máte aktivní psoriatickou artritidu, budete nejdříve užívat jiné léky. Jestliže nebudete dostatečně reagovat na

tyto přípravky, může Vám být podáván přípravek Yesintek pro:

- zmírnění známek a příznaků Vašeho onemocnění,
- zlepšení Vašeho fyzického stavu,
- zpomalení poškození Vašich kloubů

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev. Pokud máte Crohnovu chorobu, budou Vám nejdříve podávány jiné léky. Pokud na tyto léky nebudete dostatečně reagovat nebo pokud je nebudete dobře snášet, může Vám být podáván přípravek Yesintek s cílem omezit známky a příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yesintek používat

Nepoužívejte přípravek Yesintek

- **jestliže jste alergický(á) na ustekinumab** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže máte aktivní infekci** považovanou Vaším lékařem za závažnou.
- Pokud si nejste jistý(á), jestli se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Yesintek používat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Yesintek se poraďte se svým lékařem. Před zahájením každé léčby Vás lékař vyšetří. Ujistěte se, že jste před zahájením léčby řekl(a) svému lékaři o všech nemocech, které máte. Také informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) v nedávné době v blízkosti někoho, kdo by mohl mít tuberkulózu. Váš lékař Vás vyšetří a udělá test na tuberkulózu, než dostanete přípravek Yesintek. Pokud si Váš lékař myslí, že je u Vás riziko tuberkulózy, můžete dostat léky na její léčbu.

Dejte pozor na závažné nežádoucí účinky

Yesintek může působit závažné nežádoucí účinky zahrnující alergické reakce a infekce. Musíte dávat pozor na některé příznaky onemocnění, pokud používáte přípravek Yesintek, viz „Možné nežádoucí účinky“ uvedené v bodě 4 obsahující úplný seznam nežádoucích účinků.

Než začnete přípravek Yesintek používat, poraďte se se svým lékařem:

- **Pokud jste někdy měl(a) alergickou reakci na přípravek Yesintek.** Poradte se se svým lékařem, pokud si nejste jistý(á).
- **Pokud máte nebo jste měl(a) jakýkoli typ zhoubného nádoru.** Imunosupresiva, jako je Yesintek, snižují činnost imunitního systému, což může zvýšit riziko výskytu nádoru.
- **Pokud jste byl(a) léčen(a) pro psoriázu jinými biologickými léky (lék vyrobený z biologického zdroje a obvykle podávaný injekcí) – může být vyšší riziko vzniku nádoru.**
- **Pokud máte nebo jste měl(a) infekci.**
- **Pokud máte nějaké nové nebo měnící se rány** v místě s psoriázou nebo na normální kůži.
- **Pokud podstupujete jiné způsoby léčby psoriázy nebo psoriatické artritidy – např.** užíváte jakákoli jiná imunosupresiva nebo podstupujete fototerapii (kdy je Vaše tělo léčeno specifickým ultrafialovým (UV) světlem). Tyto léčby mohou také snížit činnost imunitního systému. Kombinace s výše uvedenou léčbou a přípravkem Yesintek nebyla dosud studována. Nicméně může zvyšovat rizika onemocnění souvisejících s oslabením imunitního systému.
- **Pokud dostáváte a nebo jste v minulosti dostával(a) injekce na léčbu alergie – není známo,** zda Yesintek může ovlivnit jejich účinek.
- **Pokud je vám více než 65 let –** můžete být více náchylní k infekcím.

Jestliže si nejste jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, řekněte to lékaři nebo lékárníkovi dříve, než Vám bude aplikována Yesintek.

U některých pacientů se během léčby ustekinumabem vyskytly reakce podobné lupusu včetně kožního lupusu nebo syndromu podobnému lupusu. Pokud se u Vás na místech kůže vystavených slunečnímu světlu objeví červená, vystupující, olupující se vyrážka, někdy s tmavším okrajem, nebo pokud bude

doprovázena bolestmi kloubů, poraďte se ihned se svým lékařem.

Srdeční infarkt a mozková mrtvice

Ve studii u pacientů s psoriázou léčených přípravkem Yesintek byly pozorovány srdeční infarkt a mozková mrtvice. Lékař bude u Vás pravidelně kontrolovat rizikové faktory pro srdeční onemocnění a mozkovou mrtvici, aby zajistil, že budete náležitě léčen(a). Ihned vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví bolest na hrudi, slabost nebo neobvyklý pocit na jedné straně těla, pokles svalů v obličeji nebo poruchy řeči nebo zraku.

Děti a dospívající

Přípravek Yesintek v předplněném peru se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriázou nebo Crohnovou chorobou, protože u této věkové skupiny nebyl studován. U dětí ve věku 6 let a starších a dospívajících s psoriázou se má místo toho používat předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička. U dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností nejméně 40 kg se má místo toho používat infuzní roztok, předplněná injekční lahvička nebo injekční stříkačka.

Přípravek Yesintek se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících mladších 18 let s psoriatickou artritidou nebo u dětí s Crohnovou chorobou s tělesnou hmotností méně než 40 kg, protože nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky, vakcíny a přípravek Yesintek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka:

- všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Pokud jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Yesintek byste neměl(a) být očkován(a) jistými typy vakcín (živými vakcínami).
- Pokud Vám byl přípravek Yesintek podáván během těhotenství, informujte o své léčbě přípravkem Yesintek lékaře Vašeho dítěte před tím, než dostane jakoukoli vakcínu, včetně živých vakcín, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy). Živé vakcíny se nedoporučují pro Vaše dítě v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostával během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- U dětí vystavených přípravku Yesintek v děloze nebylo pozorováno vyšší riziko vrozených vad. Zkušenosti s přípravkem Yesintek u těhotných žen jsou však omezené. Z tohoto důvodu je vhodné vyvarovat používání přípravku Yesintek v těhotenství.
- Jste-li žena v plodném věku, doporučuje se neotěhotnět a během léčby přípravkem Yesintek a ještě nejméně 15 týdnů po jejím ukončení musíte používat adekvátní antikoncepci.
- Přípravek Yesintek může prostupovat placentou do nenarozeného dítěte. Pokud jste během těhotenství přípravek Yesintek dostávala, může být u Vašeho dítěte větší riziko infekce.
- Pokud jste během těhotenství dostávala přípravek Yesintek, je důležité o tom informovat lékaře Vašeho dítěte a další zdravotnické pracovníky před tím, než dostane jakoukoli vakcínu. Živé vakcíny, jako je BCG vakcína (používaná k prevenci tuberkulózy) se u Vašeho dítěte nedoporučují v prvních dvanácti měsících po narození, pokud jste přípravek Yesintek dostávala během těhotenství, ledaže by lékař Vašeho dítěte doporučil jinak.
- Ustekinumab může ve velmi malých množstvích prostupovat do mateřského mléka. Informujte lékaře, pokud kojíte, nebo plánujete kojít. Vy a Váš doktor rozhodnete, zda budete kojít nebo používat přípravek Yesintek – nedělejte obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Yesintek nemá negativní vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Yesintek obsahuje polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,04 mg polysorbátu 80 (E 433) v jednom předplněném peru 90 mg/1 ml, což odpovídá 0,04 mg/0,5 ml (0,0004 mg/kg/den). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli známé alergie.

3. Jak se Yesintek používá

Yesintek je určena pro použití pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou onemocnění, na které je přípravek Yesintek určen.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Poradte se se svým lékařem o tom, kdy máte dostat injekci a kdy je další kontrola.

Jaká dávka přípravku Yesintek se podává

Lékař rozhodne, jakou dávku přípravku Yesintek budete potřebovat a po jak dlouhou dobu Vám bude přípravek podáván

Dospělí ve věku od 18 let a starší

Psoriáza nebo psoriatická artritida

- Obvyklá doporučená počáteční dávka je 45 mg přípravku Yesintek. Pacienti s tělesnou hmotností více než 100 kilogramů (kg) mohou zahájit léčbu dávkou 90 mg místo 45 mg.
- Po počáteční dávce dostanete další dávku za 4 týdny a dále každých 12 týdnů. Následující dávky jsou obvykle stejné jako počáteční dávka.

Crohnova choroba

- Během léčby Vám první dávku přibližně 6 mg/kg přípravku Yesintek podá lékař kapačkou do žíly na paži (intravenózní infuze). Po zahajovací dávce dostanete po 8 týdnech další dávku 90 mg přípravku Yesintek injekcí pod kůži (subkutánně), a poté ji budete dostávat každých 12 týdnů.
- Některým pacientům se po první podkožní injekci může 90 mg přípravku Yesintek podávat každých 8 týdnů. Váš lékař rozhodne, kdy dostanete další dávku.

Jak se Yesintek používá

- Yesintek se podává ve formě injekce pod kůži (subkutánně). Při zahájení léčby může přípravek Yesintek injikovat lékař nebo zdravotní sestra.
- Nicméně Vy a lékař se však můžete dohodnout, že si přípravek Yesintek budete injikovat sám (sama). V tomto případě budete zacvičen(a), jak si máte přípravek Yesintek injikovat.
- Další informace o tom, jak injikovat přípravek Yesintek, jsou uvedeny v bodě „Návod k podání injekce“ na konci této příbalové informace.

Jestliže máte jakékoli otázky o tom, jak si injekci aplikovat, zeptejte se lékaře.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Yesintek, než jste měl(a)

Jestliže jste si injikoval(a) nebo Vám bylo injikováno příliš mnoho přípravku Yesintek, okamžitě to řekněte lékaři nebo lékárníkovi. Vždy s sebou vezměte vnější obal (krabičku) od léku, i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Yesintek

Jestliže jste si zapomněl(a) injikovat dávku, kontaktujte lékaře nebo lékárníka. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Yesintek

Není nebezpečné přestat přípravek Yesintek používat. Pokud však přestanete, mohou se příznaky vrátit. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

U některých pacientů se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky a mohou vyžadovat neodkladnou léčbu.

Alergické reakce – mohou vyžadovat neodkladnou léčbu. Kontaktujte lékaře nebo vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte některý z těchto příznaků.

- Zážné alergické reakce („anafylaxe“) jsou u pacientů používajících přípravky Yesintek vzácné (mohou postihnout až 1 uživatele z 1 000). Příznaky zahrnují:
 - dýchací nebo polykací potíže
 - nízký krevní tlak, který může způsobit závratě nebo točení hlavy
 - otok obličeje, rtů, úst nebo krku.
- Časté příznaky alergické reakce zahrnují kožní vyrážku a kopřivku (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).

Ve vzácných případech byly u pacientů léčených ustekinumabem hlášeny alergické plicní reakce a zápal plic. Pokud se u Vás vyvinou příznaky jako kašel, dušnost a teplota, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce, Váš lékař může rozhodnout, že byste už přípravek Yesintek neměl(a) používat.

Infekce – můžete potřebovat okamžitou léčbu. Neprodleně informujte lékaře, pokud zaznamenáte některé z následujících příznaků.

- Časté jsou infekce nosu nebo krku a běžná rýma (mohou postihnout až 1 uživatele z 10).
- Méně časté jsou infekce dolních dýchacích cest (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně časté jsou záněty podkoží („celulitida“) (mohou postihnout až 1 uživatele ze 100).
- Méně častý je pásový opar (typ bolestivé vyrážky s puchýři) (může postihnout až 1 uživatele ze 100).

Přípravek Yesintek může způsobit, že budete hůře bojovat s infekcemi. Některé infekce mohou mít závažnější průběh a mohou zahrnovat infekce vyvolávané viry, plísněmi, bakteriemi (včetně tuberkulózy) nebo parazity, včetně infekcí, které se vyskytují hlavně u lidí s oslabeným imunitním systémem (oportunní infekce). U pacientů léčených ustekinumabem byly hlášeny oportunní infekce mozku (encefalitida, meningitida), plic a oka.

Během používání přípravku Yesintek byste měl(a) sledovat příznaky infekce. Ty zahrnují:

- horečku, příznaky podobné chřipce, noční pocení, úbytek tělesné hmotnosti
- pocit únavy nebo dušnost, kašel, který neustupuje
- horkou, červenou a bolestivou kůži nebo bolestivou kožní vyrážku s puchýři
- pálení při močení
- průjem
- poruchy vidění nebo ztrátu zraku
- bolest hlavy, ztuhlost šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení nebo zmatenost.

Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků infekce. Tyto příznaky mohou být známkou infekcí jako infekce dolních dýchacích cest, kožní infekce, pásový opar nebo oportunní infekce, které mohou mít závažné komplikace. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoliv infekci, která neodeznívá nebo se opakovaně vrací. Lékař může rozhodnout, že byste neměl(a) používat přípravek Yesintek, dokud infekce nevymizí. Také informujte lékaře, pokud máte otevřené rány nebo boláky, protože se mohou infikovat.

Olupování kůže – zhoršující se zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla může být příznakem erythrodermické psoriázy nebo exfoliativní dermatitidy, což jsou závažné kožní stavy. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, neprodleně informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Bolest hlavy
- Svědění („pruritus“)
- Bolest zad, svalů nebo kloubů
- Bolest v krku
- Zarudnutí a bolest v místě vpichu injekce
- Infekce vedlejších nosních dutin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zubní infekce
- Kvasinkové vaginální infekce
- Deprese
- Ucpaný nebo plný nos
- Krvácení, modřina, zatvrdnutí, otok a svědění v místě vpichu injekce.
- Pocit slabosti
- Pokles očního víčka a ochablé svaly na jedné straně obličeje („obrna lícního nervu“ nebo „Bellova obrna“), které je většinou přechodné.
- Změna psoriázy se zarudnutím a nové malé, žluté nebo bílé puchýře na kůži, někdy doprovázené horečkou (pustulózní psoriáza).
- Olupování kůže (kožní exfoliace)
- Akné

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- Zčervenání a olupování kůže na větší ploše těla, které může být svědivé nebo bolestivé (exfoliativní dermatitida). Podobné příznaky se někdy objeví jako přirozená změna charakteristických příznaků psoriázy (erytrodermická psoriáza)
- Zánět malých krevních cév, který může vést ke kožní vyrážce s malými červenými nebo fialovými hrbolky, horečce nebo bolesti kloubů (vaskulitida)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000):

- Puchýře na kůži, které mohou být červené, svědivé a bolestivé (bulózní pemfigoid). Kožní lupus nebo syndrom podobný lupusu (červená, vystupující olupující se vyrážka na
- místech kůže vystavených slunci, případně s bolestmi kloubů).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yesintek uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby mohou být jednotlivá předplněná pera Yesintek také uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C maximálně po jedno období v délce až 30 dní v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem. Zaznamenejte si datum, kdy je předplněné pero poprvé vyjmuté z chladničky, a datum likvidace do místa určeného na vnějším obalu. Datum likvidace

nesmí překročit původní datum použitelnosti vytištěné na krabici. Jakmile bylo předplněné perou uchováváno při pokojové teplotě (do 30 °C), nemá se vracet do chladničky. Zlikvidujte předplněné pero, pokud se nepoužije při uchovávaní při pokojové teplotě do 30 dnů nebo dopůvodního data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

- Netřepejte předplněným perem s přípravkem Yesintek. Dlouhé intenzivní třepání může lék poškodit.

Nepoužívejte tento přípravek:

- Po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Jestliže má tekutina změněnou barvu, je zakalená nebo v ní uvidíte plavat jiné cizí částice (viz bod 6 „Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení“).
- Jestliže víte nebo si myslíte, že přípravek mohl být vystaven extrémním teplotám (např. náhodně zmrznul nebo byl zahřátý).
- Jestliže bylo přípravkem silně třepáno.

Yesintek je pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý přípravek zbývající v předplněném peru musí být zlikvidován. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Yesintek obsahuje

- Léčivou látkou je ustekinumab. Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 (E 433), sacharóza, hydroxid sodný (k úpravě pH), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a voda pro injekci.

Jak Yesintek vypadá a co obsahuje toto balení

Yesintek je čirý, bezbarvý až světle žlutý injekční roztok. Dodává se v krabici obsahující 1 jednodávkové, skleněné 1ml předplněné pero. Jedno předplněné pero obsahuje 90 mg ustekinumabu v 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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
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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití Injekce Yesintek (ustekinumab) pro subkutánní podání Předplněné pero

Přečtěte si tento návod k použití pokaždé, když použijete předplněné pero Yesintek. Mohou se objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují rozhovor se zdravotnickým pracovníkem o vašem zdravotním stavu nebo léčbě.

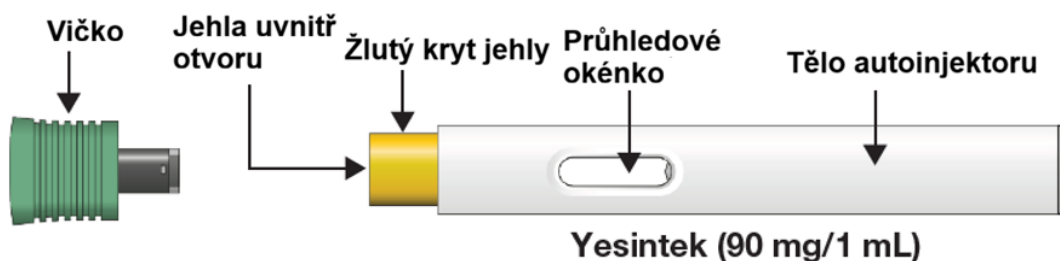
Důležité informace, které musíte vědět před podáním injekce Yesintek

- Yesintek je lék na předpis, který se podává injekčně pod kůži (subkutánně) z předplněného pera s jednorázovou dávkou.
- Předplněné pero Yesintek znovu nepoužívejte. Pro každou injekci vždy používejte nové předplněné pero Yesintek.
- Zdravotnický pracovník se může rozhodnout, že vám pečovatel může podávat injekce doma. Vy i váš pečovatel musíte být před prvním použitím proškoleni o správném způsobu přípravy a podání injekce přípravku Yesintek.
- Neaplikujte injekci sobě ani nikomu jinému, dokud vám zdravotnický pracovník neukáže, jak si aplikovat přípravek Yesintek správným způsobem.
- Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud již uplynula doba použitelnosti nebo pokud je pero poškozené.
- Pokud je Vaše dávka 90 mg, obdržíte jedno 90 mg předplněné pero.

Informace o uchovávání

- Předplněné pero Yesintek uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C (36 °F až 46 °F).
- Uchovávejte předplněné pero Yesintek v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- V případě potřeby lze předplněné pero Yesintek uchovávat při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C / 68 °F až 77 °F) (68 °F až 77 °F) po dobu až 30 dnů.
- Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud bylo uchováváno při pokojové teplotě déle než 30 dní. Předplněné pero Yesintek vyhod'te (zlikvidujte) do nádoby na ostré předměty. Další informace naleznete v kroku 15.
- Předplněné pero Yesintek chraňte před mrazem.
- Předplněným perem Yesintek netřepejte.
- Uchovávejte Yesintek a všechny léky mimo dosah dětí.

Součásti předplněného pera Yesintek



Obrázek A

Příprava přípravku Yesintek k podání injekce

1. Vyjměte 1 předplněné pero Yesintek

Vyjměte předplněné pero Yesintek z krabičky a položte jej na čistý, rovný povrch (viz obrázek B).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud krabička vypadá poškozená nebo pokud je porušena pečeť garantující neporušenost obalu.

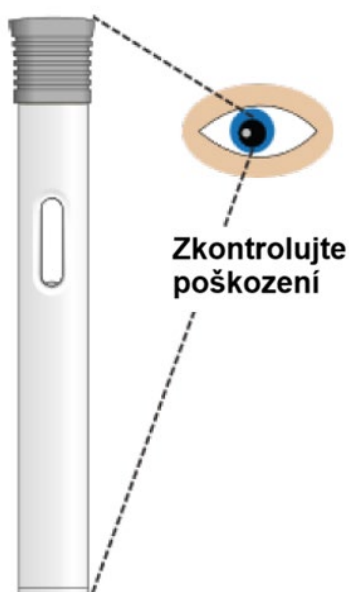


Obrázek B

2. Zkontrolujte předplněné pero Yesintek

Zkontrolujte, zda není předplněné pero Yesintek poškozené (viz obrázek C).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud je poškozené.

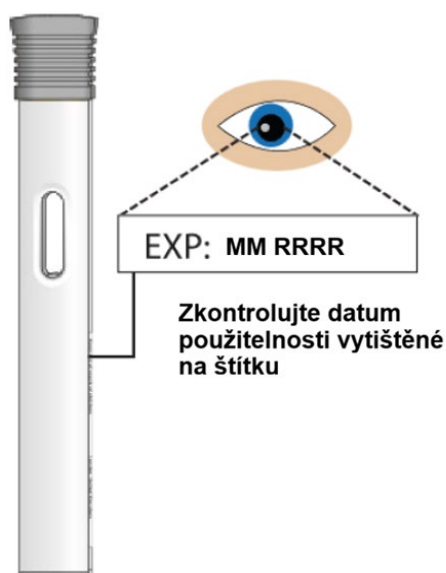


Obrázek C

3. Zkontrolujte datum použitelnosti

Zkontrolujte datum použitelnosti vytištěné na štítku předplněného pera Yesintek (viz obrázek D).

Nepoužívejte předplněné pero Yesintek, pokud již uplynula doba použitelnosti.



Obrázek D

4. Nechte předplněné pero Yesintek zahřát na pokojovou teplotu

- Pokud bylo předplněné pero Yesintek uchováváno v chladničce, **ponechte ho asi 30 minut** při pokojové teplotě. Injekce chladného léku může být bolestivá (viz obrázek E).

Nezahřívejte předplněné pero jiným způsobem. Neohřívejte jej například v mikrovlnné troubě, horké vodě nebo v blízkosti jiných zdrojů tepla.

Nesundávejte víčko, dokud nebudete připraveni podat injekci.



Obrázek E

5. Připravte si vše potřebné

- Připravte si všechny další potřebný materiál, který není součástí balení:

1 alkoholový ubrousek (viz obrázek F)



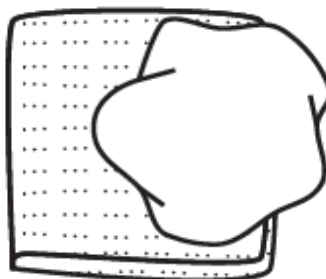
Obrázek F

1 nádoba na ostré předměty (viz obrázek G). Viz krok 15 pro pokyny, jak vyhodit (zlikvidovat) použité předplněné pero Yesintek.



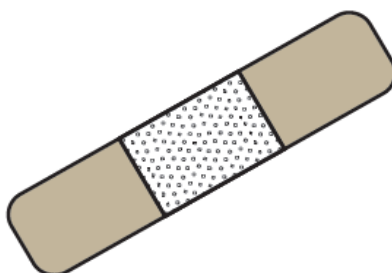
Obrázek G

1 gázový tampon nebo vatový tampon (viz obrázek H)



Obrázek H

1 náplast (viz obrázek I)



Obrázek I

6. Zkontrolujte lék

Poté, co předplněné pero Yesintek dosáhne pokojové teploty, **zkontrolujte lék v průhledovém okénku** (viz obrázek J). Lék má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Je normální vidět malé vzduchové

bubliny.

Nepoužívejte tento lék, pokud je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje velké částice.



Obrázek J

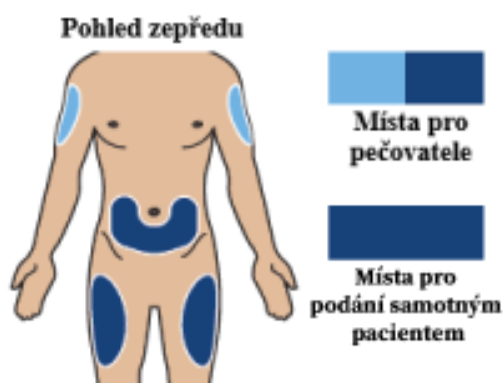
7. Vyberte místo vpichu injekce

- Můžete aplikovat injekci do (viz obrázek K):
- Přední strana stehna (doporučeno), nebo
- Oblast břicha, mimo oblast alespoň 5 cm od pupku.
- Pokud vám **injekci podává pečovatel**, můžete také použít **vnější část horní části paží** (viz obrázek K):

Neaplikujte injekci do kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá, šupinatá nebo zatvrdlá.

Neaplikujte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.

Pro každou novou injekci **vždy** zvolte jiné místo vpichu, a to ve vzdálenosti alespoň 5 cm od místa použitého při poslední injekci.



Obrázek K

8. Umyjte si ruce a očistěte místo vpichu

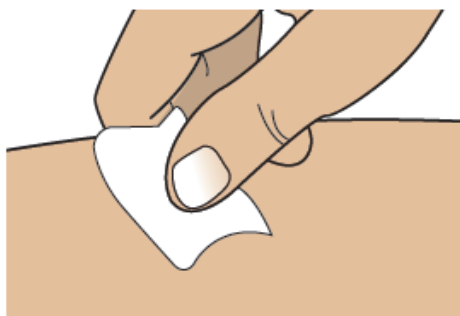
Dobře si umyjte ruce mýdlem a vodou (viz obrázek L).



Obrázek L

Očistěte zvolené místo vpichu alkoholovým ubrouskem (viz obrázek M). Poté nechte oschnout na vzduchu.

Nedotýkejte se očištěného místa vpichu ani na něj nefoukejte a neosušujte jej proudem vzduchu.



Obrázek M

Podání injekce přípravku Yesintek

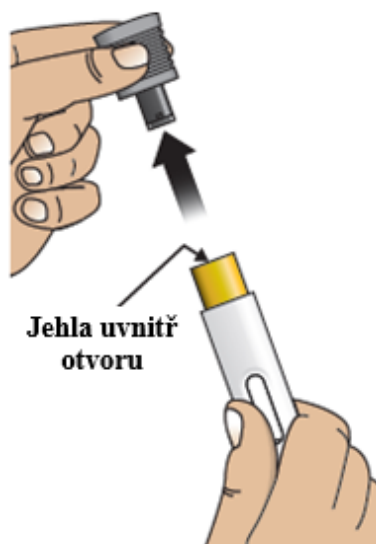
9. Sejměte víčko předplněného pera Yesintek a vyhoďte jej

- Jednou rukou držte tělo předplněného pera Yesintek a druhou rukou sejměte víčko přímým tahem (viz obrázek N).
- Víčko vyhoďte (**zlikvidujte**) do domovního odpadu.

Nenasazujte víčko zpět, mohlo by dojít k poškození skryté jehly.

Nedotýkejte se žlutého krytu jehly a nepřikládejte prsty do blízkosti otvoru jehly.

Nepoužívejte předplněné pero, pokud vám upadne bez nasazeného víčka.

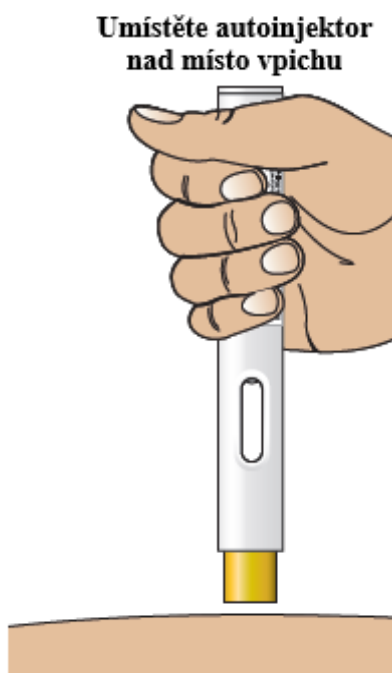


Obrázek N

10. Umístěte předplněné pero Yesintek

Umístěte předplněné pero Yesintek na očištěné místo vpichu.

Přiložte žlutý kryt jehly předplněného pera kolmo na kůži (pod úhlem 90 stupňů). Ujistěte se, že vidíte průhledové okénko (viz obrázek O).



Obrázek O

11. Zahajte podání injekce

Pro zahájení podání injekce přitlačte předplněné pero Yesintek přímo dolů na kůži (viz obrázek P).

Jakmile je zahájeno podání injekce, uslyšíte "1. kliknutí".

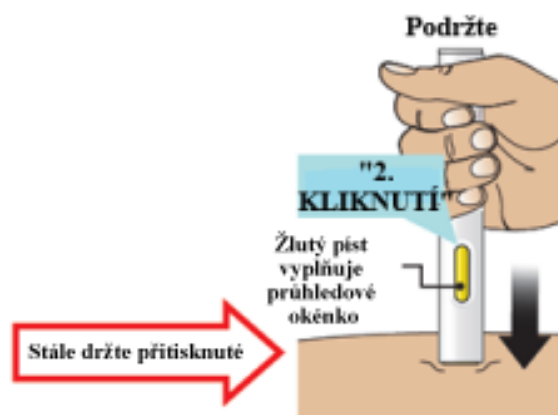


Obrázek P

12. Držte předplněné pero na kůži

Stále držte předplněné pero Yesintek přitisknuté na kůži a sledujte průhledové okénko.

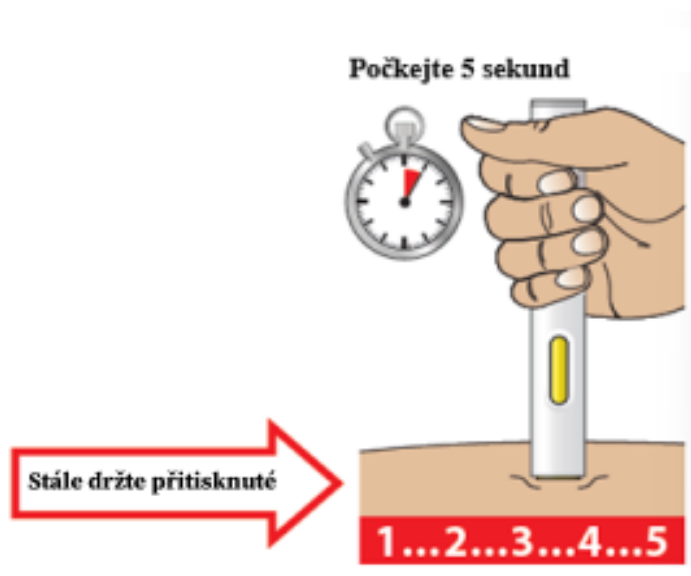
Průhledové okénko se změní na zcela žluté (viz obrázek Q) a uslyšíte "2. kliknutí". To může trvat až 15 sekund.



Obrázek Q

13. Počkejte 5 sekund

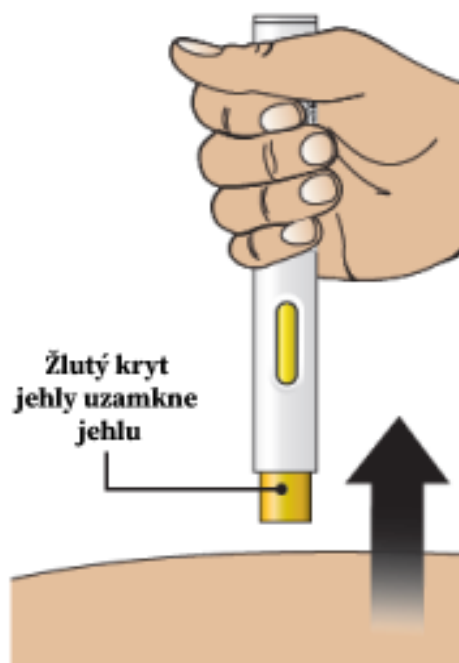
- Držte předplněné pero stále přitisknuté na kůži a počkejte 5 sekund poté, co průhledové okénko zežloutne, abyste se ujistili, že byl podán veškerý lék (viz obrázek R).



Obrázek R

14. Vyjměte předplněné pero z kůže

- Zvedněte předplněné pero Yesintek přímo z kůže (viz obrázek S).
- Žlutý kryt jehly se vysune, aby zakryl jehlu a uzamkl ji.

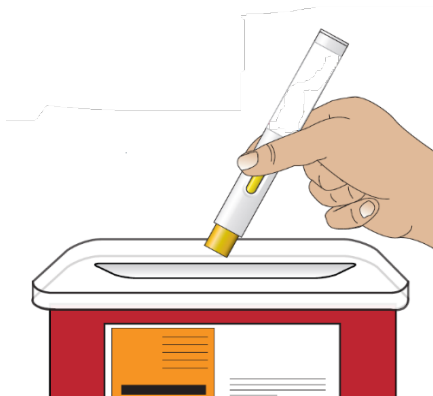


Obrázek S

Po podání injekce

15. Vyhod'te (zlikvidujte) použité předplněné pero Yesintek

- Použité předplněné pero Yesintek vyhod'te do nádoby na ostré předměty (viz obrázek T).



Obrázek T

Pokud nemáte nádobu na likvidaci ostré předměty s, můžete použít nádobu v domácnost, která je:

- vyrobena z odolného plastu,
- uzavíratelná těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aby ostré předměty nevypadly ven,
- je během používání stabilní a stojí ve svislé poloze,
- odolná proti úniku tekutin, a
- řádně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř.

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, dodržujte obecní pokyny pro správnou zlikvidaci nádob na ostré předměty platné ve Vašem státu. Mohou existovat státní nebo místní zákony o tom, jak máte likvidovat použité jehly a injekční stříkačky

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to nepovolují obecní pokyny platné ve Vašem státu.

Nerecyklujte použitou nádobu na ostré předměty.

16. Zkontrolujte místo vpichu

- Pokud v místě vpichu krvácíte, můžete na místo vpichu přitlačit vatový tampon nebo gázový tampon (viz obrázek U).
- V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt náplastí.



Obrázek U