

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine (5 mg/ml).

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ proti interleukinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena s ciljno pH vrednostjo 5.7 do 6.3. Osmolalnost raztopine je 266 do 326 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Crohnova bolezen pri odraslih

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yesintek koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni.

Zdravilo Yesintek koncentrat za raztopino za infundiranje se uporablja samo kot uvajalni intravenski odmerek.

Odmerjanje

Odrasli

Crohnova bolezen

Zdravljenje z zdravilom Yesintek je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila Yesintek 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 1 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

Preglednica 1 Začetno intravensko odmerjanje zdravila Yesintek

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek ^a	Število vial zdravila Yesintek 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Za odmerjanje vseh naslednjih subkutanih odmerkov glejte poglavje 4.2 povzetke glavnih značilnosti zdravila Yesintek raztopina za injiciranje (viala) in Yesintek raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati. (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

Yesintek v tej skupini bolnikov niso proučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (s telesno maso najmanj 40 kg)

Zdravljenje z zdravilom Yesintek je treba začeti z enkratnim intravenskim odmerkom glede na telesno maso. Infuzijska raztopina zdravila Yesintek 130 mg se pripravi iz števila vial, kot je navedeno v Preglednici 2 (za pripravo glejte poglavje 6.6).

Preglednica 2 Začetno intravensko odmerjanje zdravila Yesintek

Telesna masa bolnika ob odmerjanju	Priporočeni odmerek ^a	Število vial zdravila Yesintek 130 mg
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a približno 6 mg/kg

Prvi subkutani odmerek je treba injicirati 8. teden po intravenskem odmerku. Za odmerjanje naslednjega režima subkutanega odmerjanja glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Yesintek raztopina za injiciranje (viala) in Yesintek raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Varnost in učinkovitost zdravila Yesintek pri zdravljenju Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Yesintek 130 mg je namenjeno le za intravensko uporabo. Infundirati ga je treba najmanj eno uro. Za navodila glede redčenja zdravila pred intravenskim infundiranjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazio v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ustekinumab, opazili resne bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo).

Ko razmišljate o uporabi zdravila Yesintek pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravilo Yesintek ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Yesintek. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejema zdravilo Yesintek, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila Yesintek ne smete več dajati, dokler okužba ne izzveni.

Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazio v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazio, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki so imeli v pretekli anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumab nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi zdravila Yesintek pri teh bolnikih, je torej potrebna previdnost.

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s Zdravljenje s PUVA je treba spremljati glede pojava nemelanomskega kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se (v nekaterih primerih) pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojava anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek prekiniti in mu uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Infuzijske reakcije

V kliničnih preskušanjih so opazili primere infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami na infuzijo. Če pride do resne ali življenjsko nevarne reakcije, je treba bolniku uvesti primerno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z ustekinumabom.

Dihalne

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Resni izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob prisotnosti okužbe in potrjeni diagnozi, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih s psoriazo, ki so bili izpostavljeni zdravilu ustekinumab v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni.

Cepjenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z *Bacillus Calmette-Guérin* - BCG) ne dajete v času zdravljenja z zdravilom Yesintek. Specifične študije še niso bile opravljene pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa virusna ali živa bakterijska cepiva. O sekundarnem prenosu okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo ustekinumab ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z ustekinumab odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli tudi dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Yesintek, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z ustekinumab ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepivo proti tetanusu (glejte poglavje 5.1).

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatičnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost zdravila ustekinumab. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost zdravila ustekinumab. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila ustekinumab ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila ustekinumab, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

Zdravila ustekinumab niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano ali zdravilo ustekinumab lahko vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriaza s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo, je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z Ustekinumab ukiniti.

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, med drugim o

kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgiya, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lopusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli zdravilo Ustekinumab, niso opazili nobenih razlik v celokupni učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar pa število bolnikov, starih 65 let in več, ni zadostno, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Ker je na splošno pojavnost okužb v tej populaciji večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost.

Vsebnost polisorbata 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali z 130 mg/26 ml, kar je enako 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato je treba bolniku/skrbniku naročiti, naj zdravnika obvesti, če ve, da ima kakršno koli alergijo.

Vsebnost natrija

Zdravilo Yesintek vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Zdravilo Yesintek se redči z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumab.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

. V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5% preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90% trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

Rezultati študije *in vitro* in študija faze 1 pri osebah z aktivno Crohnovo boleznijo ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima CYP450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti zdravila ustekinumab v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, še niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatki iz zmerne števila prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene zdravilu ustekinumab, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 450 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije pri novorojenčkih.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Vendar je kliničnih izkušenj malo. Kot varnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila ustekinumab.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Klinični pomen tega ni znan, je pa pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu lahko povečano.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab sistemsko absorbira po zaužitju. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojiti ali naj se raje preneha zdraviti z ustekinumab, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z ustekinumab za mater.

Plodnost

Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5%) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi zdravila Ustekinumab, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki, s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni zdravilu ustekinumab najmanj

6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let..

V Preglednici 3 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

V Preglednici 3 *Seznam neželenih učinkov*

MedRA Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe, sinusitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija

* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih 15 227bolnikov-let, je bila

mediana časa spremljanja 1,2 leto; 1,7 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leto za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

Pri bolnikih z latentno tuberkulozo, ki so bili sočasno zdravljeni z izoniazidom, se v kliničnih študijah ni pojavila tuberkuloza.

Malignomi

V obdobju s placebom nadzorovanih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa je znašala incidenca malignomov z izjemo nemelanomskega kožnega raka 0,11 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (1 bolnik na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,23 za bolnike, ki so prejeli placebo (1 bolnik na 434 bolnikov-let spremljanja). Incidenca nemelanomskega kožnega raka je znašala 0,43 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (4 bolniki na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,46 za bolnike, ki so prejeli placebo (2 bolnika na 433 bolnikov-let spremljanja).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leto; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leto za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 76 bolnikih na 15 205 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogosteje opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate melanom, kolorektalni rak, in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

V študijah indukcijskega zdravljenja Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z intravenskim zdravljenjem po enkratnem intravenskem odmerku niso poročali o nobenem dogodku anafilakse ali hude infuzijske reakcije. V teh študijah je o neželenih učinkih med infuzijo ali v eni uri po infuziji poročalo 2,2% od 785 bolnikov, zdravljenih s placebom in 1,9% od 790 bolnikov, zdravljenih s priporočenim odmerkom ustekinumaba. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih infuzijskih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s psoriaro s plaki, stari 6 let in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v dveh študijah faze 3 pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki. V prvo študijo so vključili 110 bolnikov, starih od 12 do 17 let, zdravljenih do največ 60 tednov, v drugo pa 44 bolnikov, starih od 6 do 11 let in zdravljenih do največ 56 tednov. Na splošno so bili poročani neželeni učinki v teh dveh študijah (z vključenimi podatki o varnosti do 1 leta) podobni neželenim učinkom, poročenim v študijah psoriaze s plaki pri odraslih.

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do 52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo. Na splošno je bil varnostni profil v tej kohorti (n = 71) podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohnovo boleznijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 6 mg/kg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter jim takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkina. Oznaka Anatomska terapevtska kemikalija (ATC): L04AC05

Yesintek je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>.

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interlevkinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R α 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interlevkinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interlevkina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R α 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplementa ali protiteles. Interlevkina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4⁺T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis in Crohnova bolezen, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23.

Ustekinumab lahko z vezavo na podenoto p40 IL-12 in IL-23 in prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni, spodbudi klinične učinke pri vseh boleznih.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo. CRP so spremljali med podaljšanjem študije, zmanjšanje, ki so ga opazili med vzdrževalno fazo, pa se je ohranilo do 252. tedna.

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumab vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka

proti-pnevmokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela zdravilo ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

Klinična učinkovitost in varnost

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450). Klinični razvojni program je bil sestavljen iz dveh 8-tedenskih študij intravenske indukcije zdravljenja (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V študijah indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 n = 769; UNITI-2 n = 640). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte Preglednico 1, poglavje 4.2), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF α . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF α nezadosten (primarno neodzivni bolniki), 69,4% bolnikov se je sprva odzvalo, a so odziv izgubili (sekundarno neodzivni bolniki), 36,4% bolnikov pa zdravljenja ni prenašalo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-2 je bilo neuspešno najmanj eno konvencionalno zdravljenje (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF α (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF α in se na zdravljenje niso odzvali (31,4%).

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 4). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 4: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	placebo n = 247	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 249	Placebo N = 209	Priporočeni odmerek ustekinumaba n = 209
Klinična remisija, 8. teden	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 6. teden	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 8. teden	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 3. teden	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 6. teden	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinična remisija je bila definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

Klinični odziv (70 točk) je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 70 točk.

* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

** Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 dosegli klinični odziv na ustekinumab (izboljšanje indeksa CDAI za vsaj 100 točk) po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila ustekinumab raztopina za injiciranje (viala) in ustekinumab raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejemale ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 5).

Preglednica 5: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od induksijskega odmerka)

	placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumaba na 8 tednov n = 128 [‡]	90 mg ustekinumaba na 12 tednov n = 129 [‡]
Klinična remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinični odziv	44%	59% ^b	58% ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov	30%	47% ^a	43% ^c
Klinična remisija pri bolnikih: v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinična remisija je definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

* V skupini, ki je prejemale placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani na prejetje placeba ob začetku vzdrževalnega obdobja.

[†] Bolniki, ki so ob vključitvi dosegli klinični odziv na ustekinumab v vrednosti 100 točk.

[‡] Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

[§] Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α ali zdravljenja z zaviralci TNF α niso prenašali.

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno statistično značilno ($p < 0,05$)

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni vzdrževalo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI ≥ 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na induksijski odmerek ustekinumaba.

Med 131 bolniki, ki so se odzvali na indukcijo z ustekinumabom in so bili na začetki vzdrževalne študije randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, jih je 51 izgubilo odziv na zdravljenje in so prešli na subkutano odmerjanje 90 mg ustekinumaba na 8 tednov. Pri večini bolnikov se je to zgodilo v obdobju 24 tednov po indukcijski infuziji ustekinumaba. Med temi 51 bolniki jih je 16 tednov po prejemu prvega subkutanega odmerka ustekinumaba 70,6% doseglo klinični odziv in 39,2% klinično remisijo.

V zdravljenje v okviru podaljšane študije so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 44 tedensko zdravljenje v študiji IM-UNITI. Med 567 bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo in prejeli zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252 tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 5 let pri bolnikih s Crohnovo boleznijo novih tveganj glede varnosti.

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-količnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab ($n = 155$, povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 97$, povprečna sprememba = -0,7, $p = 0,012$).

Bolezen s fistulami

V podskupini bolnikov s fistulami z izcedkom ob izhodišču (8,8%; $n = 26$), je 12/15 (80%) bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom, doseglo klinični odziv v obdobju 44 tednov (opredeljen kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5%) bolnikov, izpostavljenih placebo.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s placebom. Ta izboljšanja ocen so bila v 44 tednih v študiji IM-UNITI v splošnem bolj vzdrževana pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Izboljšanje v z zdravjem povezani kakovosti življenja se je med nadaljevanjem v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu povezujejo s povečanim očistkom ustekinumaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo. Zmanjšane učinkovitosti niso opazili. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles in pojavom reakcije na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri vmesni analizi podatkov 48 pediatričnih

bolnikov s telesno maso najmanj 40 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom aktivnosti Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 52 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 44 tednov vzdrževalnega zdravljenja). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 52,1% (25/48), kar je primerljivo z deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 93,8% (45/48).

V Preglednici 6 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 6: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu indukcije *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinični odziv†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odziv‡	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinična remisija je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk.

§ Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk brez prejemanja kortikosteroidov najmanj 90 dni pred 44. tednom vzdrževalnega zdravljenja.

† Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za ≥ 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk

‡ Endoskopski odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa SES-CD za ≥ 50% ali indeks SES-CD ≤ 2 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo indeksa SES-CD ≥ 3.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Bolniki, ki so bili vključeni v vzdrževalno zdravljenje in so izgubili odziv (LOR) na osnovi ocene indeksa PCDAI, so bili primerni za prilagoditev odmerka. Bolniki so bodisi prešli iz zdravljenja na 12 tednov na zdravljenje na vsakih 8 tednov, ali pa so ostali na zdravljenju vsakih 8 tednov (lažna prilagoditev). Dvema bolnikoma so odmerek prilagodili na krajši interval odmerjanja. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija dosežena pri 100% (2/2) bolnikov v 8. tednih po prilagoditvi odmerka.

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega

proteina (CRP) od izhodišča -11,17 mg/l (koncentracija 24,159 mg/l), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina od izhodišča pa -538,2 mg/kg (koncentracija 1271,33 mg/kg).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Po 52 tednih so se pri bolnikih klinično pomembno izboljšale tako skupna ocena po vprašalniku IMPACT-III kot ocene za posamezna področja (črevesni simptomi, z utrujenostjo povezani sistemski simptomi in splošno dobro počutje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po priporočenem začetnem intravenskem indukcijskem odmerku je bila 1 uro po infuziji največja mediana serumska koncentracija ustekinumaba 126,1 µg/ml pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.

Porazdelitev

Mediana vrednost porazdelitvenega volumna v končni fazi (V_z) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psoriazo je bila od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazo po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih z, Crohnovo boleznijo, psoriazo in/ali psoriatičnim artritisom je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriaze in psoriatičnega artritisa.

Linearnost odmerkov

Sistemska izpostavljenost ustekinumabu (C_{max} in Površina pod krivuljo (AUC)) po enkratni intravenski injekciji odmerkov od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg je naraščala približno sorazmerno z odmerkom.

Posebne populacije

Farmakokinetični podatki o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo. Pri starejših ali pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg specifične študije z intravensko danim ustekinumabom niso bile opravljene.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (priladniki azijskega v primerjavi s priladniki ne- azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj $\pm 20\%$ običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov *in vitro*, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista vplivala na aktivnost humanih encimov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ali 3A4; glejte poglavje 4.5)

Odprta študija medsebojnega delovanja z zdravili faze 1 (študija CNTO1275CRD1003) je bila izvedena za oceno učinka ustekinumaba na aktivnost citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerku pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo ($n=18$). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.5) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2), varfarinu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), dekstrometorfanu (substrat

CYP2D6) ali midazolamu (substrat CYP3A).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg, ki so jih zdravili s priporočenim odmerkom glede na telesno maso, so bile koncentracije ustekinumaba v serumu na splošno primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo, ki so jih zdravili s priporočenim odmerkom za odrasle glede na telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samicah pri uporabi analognega protitelesa IL-12/23.

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji kot so največji ekvivalentni odmerki namenjeni injiciranju bolnikom s psoriazjo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

Študije kancerogenosti ustekinumaba niso bile opravljene, ker ni ustreznih modelov protiteles brez navzkrižne reaktivnosti na glodalce IL-12/23 p40.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

EDTA dinatrijeva sol dihidrat
L-histidin
L-histidinijev monohidroklorid monohidrat
L-metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili. Zdravilo Yesintek se lahko redči samo z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. Zdravila Yesintek ne smete infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

2 leta
Ne zamrzujte.

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je bila dokazana za 12 ur pri temperaturi 25 °C. Ne vračajte v hladilnik.

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj, razen če postopek redčenja izključuje tveganje za kontaminacijo z mikrobi. Če zdravilo ne bo porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

26 ml raztopine v 30 ml viali, zaprti z obloženo zaporko iz butilirane gume. Zdravilo Yesintek je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v viali zdravila Yesintek ne smete stresati. Pred injiciranjem jo morate vizualno pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena. Zdravila ne smete uporabljati, če je raztopina obarvana ali motna ali če so v njej vidni tuji delci.

Redčenje

Zdravilo Yesintek koncentrat za raztopino za infundiranje mora razredčiti in pripraviti zdravstveni delavec v aseptičnih pogojih.

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Yesintek izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.2, Preglednica 1). Ena 26 ml viala zdravila Yesintek vsebuje 130 mg ustekinumaba. Vedno uporabite celo vialo zdravila Yesintek.
2. Iz 250 ml infuzijske vreče odvzemite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Yesintek, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Yesintek odvzemite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 viale 78 ml, za 4 viale 104 ml).
3. Iz vsake viala izvlecite 26 ml zdravila Yesintek in jih dodajte v infuzijsko vrečo. Končni volumen v infuzijski vreči mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
5. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v osmih urah po redčenju v infuzijski vreči.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1892/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<Datum prve odobritve: 14. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ proti interleukinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje

raztopina za injiciranje

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena in je formulirana na pH 5,7 do 6,3. Osmolnost raztopine je 274 do 342 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerne do močno psoriaze s plaki pri odraslih, ki se niso odzvali na drugo sistemsko zdravljenje, vključno z zdravljenjem s ciklosporinom, metotreksatom (MTX) ali PUVA (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), pri katerih je drugo sistemsko zdravljenje kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična psoriaza s plaki

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, pri katerih bolezni z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijami ni zadostno nadzorovana, ali jih ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Yesintek je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, če je bil odziv na predhodno zdravljenje z nebiološkimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD- Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) nezadosten (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen pri odraslih

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso najmanj 40 kg, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z biološkim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yesintek je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Odmerjanje

Psoriza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Bolniki s telesno maso > 100 kg

Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je začetni odmerek 90 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 90 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri teh bolnikih je bil učinkovit tudi odmerek 45 mg, vendar je bila pri odmerku 90 mg učinkovitost zdravila večja (glejte Preglednico 4 v poglavju 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

Yesinteka v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti zdravila Yesintek pri otrocih s psorizo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali.

Pediatrični bolniki s psorizo s plaki (stari 6 let in več)

Priporočeni odmerek zdravila Yesintek glede na telesno maso je prikazan v spodnjih preglednicah (Preglednici 1 in 2). Zdravilo Yesintek je treba odmerjati ob tednu 0 in 4, nato pa na vsakih 12 tednov.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki zdravila Yesintek pri pediatrični psorizi

Telesna masa ob odmerjanju	Priporočeni odmerek
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumna raztopine (ml) pri bolnikih s telesno maso < 60 kg uporabite naslednjo formulo: telesna masa (kg) x 0,0083 (ml/kg) ali glejte Preglednico 2. Izračunani volumen zaokrožite na najbližjih 0,01 ml in odmerite z 1-ml injekcijsko brizgo. Za pediatrične bolnike, ki potrebujejo odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.

Preglednica 2 Volumen raztopine zdravila Yesintek pri pediatričnih bolnikih s psoriazo in telesno maso < 60 kg

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (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
55	41,3	0,46

Telesna masa ob odmerjanju (kg)	Odmerek (mg)	Volumen raztopine (ml)
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Odrasli

Crohnova bolezen

Prvi odmerek zdravila Yesintek se injicira intravensko. Za intravensko odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Yesintek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Nato se priporoča odmerjanje na vsakih 12 tednov.

Bolniki, pri katerih ni zadostnega odziva 8 tednov po prvem subkutanem odmerku, lahko takrat prejmejo drugi subkutani odmerek (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so izgubili odziv pri odmerjanju na 12 tednov, lahko koristi zvečanje pogostosti odmerjanja na vsakih 8 tednov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

V nadaljevanju zdravljenja je mogoče bolnikom odmerjati zdravilo na 8 tednov ali na 12 tednov v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Če 16 tednov po prejemu intravenskega indukcijskega odmerka ali 16 tednov po prehodu na vzdrževalno shemo odmerjanja na 8 tednov pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z zdravilom Yesintek lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Yesintek, bo morda treba zmanjšati odmerek kortikosteroida ali ga ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

Če pri Crohnovi bolezni pride do prekinitve zdravljenja, je ponovna uvedba zdravljenja s subkutanim odmerjanjem na vsakih 8 tednov varna in učinkovita.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

Zdravila Yesintek v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (s telesno maso najmanj 40kg)

Prvi odmerek zdravila Yesintek se injicira intravensko. Za intravensko odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Yesintek 130mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Yesintek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Nato se priporoča odmerjanje na vsakih 12 tednov.

Bolnikom, ki so izgubili odziv pri odmerjanju na 12 tednov, lahko koristi zvečanje pogostosti odmerjanja na vsakih 8 tednov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

V nadaljevanju zdravljenja je mogoče bolnikom odmerjati zdravilo na 8 tednov ali na 12 tednov v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Če 16 tednov po prejemu intravenskega indukcijskega odmerka ali 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z imunomodulatorji, pripravki s 5-aminosalicilno kislino (mesalazinom), antibiotiki in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z zdravilom Yesintek lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Yesintek, bo morda treba zmanjšati odmerjanje teh zdravil ali jih ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

Varnost in učinkovitost zdravila Yesintek zapri zdravljenju Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Yesintek v obliki 45 mg vial ali 45 mg in 90 mg napolnjenih injekcijskih brizg je namenjeno samo subkutanemu injiciranju. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Yesintek ali jim ga injicirajo njihovi skrbniki, če zdravnik presodi, da je to primerno in zagotovi tudi spremljanje bolnika. Bolnikom ali njihovim skrbnikom naročite, naj si injicirajo predpisano količino zdravila Yesintek v skladu z navodilom za uporabo. V navodilu za uporabo so podana tudi obsežnejša navodila za injiciranje zdravila. Za dodatne previdnostne ukrepe pri rokovanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ustekinumab, opazili resne bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, kar vključuje reaktivacijo tuberkuloze, druge oportunistične bakterijske okužbe (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunistične glivične okužbe, oportunistične virusne okužbe (med drugim encefalitis, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitske okužbe (med drugim očesno toksoplazmozo).

Ko razmišljate o uporabi zdravila Yesintek pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila Yesintek ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Yesintek. Pred začetkom zdravljenja z ustekinumab je treba zdravljenje tuberkuloze uvesti tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejema zdravilo Yesintek, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila Yesintek ne smete več dajati, dokler okužba ne izzveni.

Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazo v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazo, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki so imeli v pretekli anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumab nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi zdravila Yesintek pri teh bolnikih, je torej potrebna previdnost.

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s PUVA, je treba spremljati zaradi možnosti pojava kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

Pri uporabi v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se (v nekaterih primerih) pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojava anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek prekiniti in mu uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Dihalne

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Resni izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob prisotnosti okužbe in potrjeni diagnozi, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih s psoriazo, ki so bili izpostavljeni zdravilu ustekinumab v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni.

Cepljenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z *Bacillusom Calmette-Guérin* - BCG) ne dajete v času zdravljenja z zdravilom Yesintek. Specifične študije še niso bile opravljene pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa virusna ali živa bakterijska cepiva. O sekundarnem prenosu okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema zdravilo ustekinumab ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, v katerih bodo našli tudi dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne. Bolniki, ki prejema zdravilo Yesintek, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z ustekinumab ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne

polisaharide ali cepivo proti tetanusu (glejte poglavje 5.1).

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatičnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost zdravila ustekinumab.

V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost zdravila ustekinumab. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila ustekinumab ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Yesintek, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

Zdravila ustekinumab niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano ali zdravilo ustekinumab lahko vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriaza s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek ukiniti.

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgiya, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli zdravilo ustekinumab, niso opazili nobenih razlik v celokupni učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar pa število bolnikov, starih 65 let in več, ni zadostno, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Ker je na splošno pojavnost okužb v tej populaciji večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost.

Vsebnost polisorbata 80 (E 433).

Za 45 mg PFS in vialo

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki 45 mg/0,5 ml PFS/viali, kar je enako 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato je treba bolnika/negovatelja poučiti, naj pove svojemu zdravniku, če ima on ali njegov otrok kakršne koli znane alergije.

Za 90 mg PFS

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) v vsaki 90 mg/ml PFS, kar je enako 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato je treba bolniku/oskrbniku naročiti, naj zdravniku pove, če ima on ali njegov otrok kakršne koli znane alergije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z ustekinumab.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5% preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90% trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkim zdravilom (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba.

Rezultati študij *in vitro* in študija faze 1 pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima CYP450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psoriarze varnosti in učinkovitosti zdravila ustekinumab v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, še niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatki iz zmerne števila prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene zdravilu ustekinumab, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 450 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije pri novorojenčkih.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Vendar je kliničnih izkušenj malo. Kot varnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila ustekinumab.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Klinični pomen tega ni znan, je pa pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu lahko povečano.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab sistemsko absorbira po zaužitju. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojit ali naj se raje preneha zdraviti z ustekinumab, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z ustekinumab za mater.

Plodnost

Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5%) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitev zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi zdravila ustekinumab, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazijo in/ali psoriatičnim artritisom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki, s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni zdravilu ustekinumab najmanj 6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazijo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazijo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let..

V Preglednici 3 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

MedRA Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe, sinusitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija

* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leto; 1,7 leto za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leto za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

Malignomi

V obdobju s placebom nadzorovanih, kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa je znašala incidenca malignomov z izjemo nemelanomskega kožnega

raka 0,11 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (1 bolnik na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,23 za bolnike, ki so prejeli placebo (1 bolnik na 434 bolnikov-let spremljanja). Incidenca nemelanomskega kožnega raka je znašala 0,43 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (4 bolniki na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,46 za bolnike, ki so prejeli placebo (2 bolnika na 433 bolnikov-let spremljanja).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leto; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leto za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 76 bolnikih na 15 205 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročenih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate melanom, kolorektalni rak, in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

Med nadzorovanim obdobjem kliničnih študij psoriaze in psoriatičnega artritisa z ustekinumabom so izpuščaje in urtikarijo opazili pri < 1% bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki s psoriaro s plaki, stari 6 let in več

Varnost ustekinumaba so preučevali v dveh študijah faze 3 pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki. V prvo študijo so vključili 110 bolnikov, starih od 12 do 17 let, zdravljenih do največ 60 tednov, v drugo pa 44 bolnikov, starih od 6 do 11 let in zdravljenih do največ 56 tednov. Na splošno so bili poročani neželeni učinki v teh dveh študijah (z vključenimi podatki o varnosti do 1 leta) podobni neželenim učinkom, poročenim v študijah psoriaze s plaki pri odraslih.

Pediatrični bolniki s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg

Varnost ustekinumaba so preučevali v eni študiji faze 1 (do 240 tednov) in eni študiji faze 3 (do 52 tednov) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo. Na splošno je bil varnostni profil v tej kohorti (n = 71) podoben kot v predhodnih študijah pri odraslih s Crohnovo boleznijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 6 mg/kg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter jim takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukina. Oznaka ATC: L04AC05

Yesintek je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>.

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na p40, skupno proteinsko podenoto človeških citokinov interleukinov (IL)-12 in IL-23. Ustekinumab preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12R α 1, ki se nahaja na površini imunskih celic in na ta način zavira biološko aktivnost človeških interleukinov IL-12 in IL-23. Ustekinumab se ne more vezati na interleukina IL-12 in IL-23, ki sta že vezana na receptorje IL-12R α 1 na celični površini. Ni verjetno, da bi ustekinumab z IL-12 in/ali IL-23 prispeval k citotoksičnemu učinku na receptorske celice, posredovanemu preko komplemента ali protiteles. Interleukina IL-12 in IL-23 sta heterodimerna citokina, ki ju izločajo aktivirane celice za predstavitev antigena, na primer makrofagi in dendritične celice. Oba citokina sodelujeta v delovanju imunskega sistema. IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (celice NK) in usmerja diferenciacijo celic CD4⁺T k fenotipu celic T pomagalk 1 (Th1). IL-23 inducira pot celici T pomagalki 17 (Th17). Imunske bolezni, kot so psoriaza, psoriatični artritis, Crohnova bolezen, so povezane z nenormalno regulacijo IL-12 in IL-23. Ustekinumab lahko z vezavo na podenoto p40 IL-12 in IL-23 in prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, spodbudi klinične učinke pri vseh boleznih.

Zdravljenje z ustekinumabom je pri bolnikih s Crohnovo boleznijo med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo. CRP so spremljali med podaljšanjem študije, zmanjšanje, ki so ga opazili med vzdrževalno fazo, pa se je v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumab vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriazo, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in protitetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela zdravilo ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriaza s plaki (odrasli bolniki)

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenili pri 1996 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko terapijo. Dodatno so učinkovitost ustekinumaba in etanercepta primerjali v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, ki se na zdravljenje s ciklosporinom, MTX ali PUVA niso odzvali v zadostni meri, ga niso prenašali ali je bilo le-to kontraindicirano.

V 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) so ovrednotili podatke za 766 bolnikov. 53% teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli 45 mg ali 90 mg odmerka v 0. in 4. tednu, potem pa so prejeli enak odmerek na 12 tednov. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. in 4. tednu, so prešli na prejemanje ustekinumaba (v odmerku bodisi 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu, potem pa so odmerke prejeli na 12 tednov. Bolnike, ki so jih prvotno naključno uvrstili v skupino za prejemanje ustekinumaba in so dosegli odziv PASI 75 (tj. indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriazo - Psoriasis Area and Severity Index) (kar pomeni izboljšanje indeksa PASI za najmanj 75% glede na začetne vrednosti) tako v 28. kot v 40. tednu, so kasneje ponovno naključno razvrstili, bodisi v skupino za prejemanje ustekinumaba na 12 tednov ali pa v skupino za prejemanje placeba (tj. prenehanje

zdravljenja). Bolnikom, ki so jih kasneje naključno uvrstili v skupino za prejemanje placeba v 40. tednu, so potem ponovno uvedli ustekinumab v prvotni shemi odmerjanja, če so pri njih opazili najmanj 50% upad izboljšanja indeksa PASI, doseženega v 40. tednu. Vse bolnike so spremljali do 76 tednov po prvem prejemu preučevanega zdravila.

V 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2) so ovrednotili 1230 bolnikov. 61% teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli odmerek 45 mg ali 90 mg v 0. ali 4. tednu, potem pa še dodatni odmerek v 16. tednu. Bolniki, ki so bili najprej naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. ali 4. tednu, pa so prešli v skupino za prejemanje ustekinumaba (bodisi v odmerku 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu. Vse bolnike so spremljali do 52 tednov po prvem prejemu preučevanega zdravila.

V 3. študiji psoriaze (ACCEPT) so ocenjevali 903 bolnike z zmerno do hudo psoriaro, ki se na druge sistemske terapije niso odzvali v zadostni meri, jih niso prenašali ali so bile le-te kontraindicirane. Primerjali so učinkovitost in varnost ustekinumaba in etanercepta. Bolnike so naključno razvrstili v skupine, v katerih so v 12 tedenskem, z učinkovino nadzorovanem delu študije prejeli etanercept (50 mg dvakrat na teden), 45 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu ali 90 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu.

V 1. in 2. študiji psoriaze so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana vrednost indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana vrednost ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji psoriaze in ena četrtnina preiskovancev v 2. študiji psoriaze je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psoriaze.

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte Preglednici 4 in 5).

Preglednica 4: Povzetek rezultatov kliničnega odziva v 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) in v 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2)

	12. teden 2 odmerka (v tednu 0 in 4)			28. teden 3 odmerki (v tednih 0, 4 in 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	255	255	256	250	243
odziv PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
odziv PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
odziv PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
število bolnikov z maso > 100 kg	89	87	92	86	90
odziv PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
2. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	410	409	411	397	400
odziv PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
odziv PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
odziv PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
število bolnikov z maso > 100 kg	120	112	121	110	119
odziv PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a p < 0,001 za odmerek 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

b PGA = zdravnikova splošna ocena (Physician Global Assessment)

Preglednica 5 Povzetek rezultatov kliničnega odziva po 12 tednih v 3. študiji psoriaze (ACCEPT)

	3. študija psoriaze		
	Etanercept 24 odmerkov (50 mg dvakrat na teden)	Ustekinumab 2 odmerka (teden 0 in 4)	
		45 mg	90 mg
število randomiziranih bolnikov	347	209	347
odziv PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
odziv PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	251	151	244
odziv PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
število bolnikov z maso > 100 kg	96	58	103
odziv PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 za ustekinumab v odmerku 45 mg ali 90 mg v primerjavi z etanerceptom.

^b p = 0,012 za ustekinumab v odmerku 45 mg v primerjavi z etanerceptom.

V 1. študiji psoriaze je bilo ohranjanje PASI 75 bistveno boljše pri neprekinjenem zdravljenju kot pri prenehanju zdravljenja (p < 0,001). Pri vseh odmerkih ustekinumaba so dobili podobne rezultate. Po

enem letu (52. teden) je 89% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, pokazalo odziv PASI 75, v primerjavi s 63% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja) ($p < 0,001$). Po 18. mesecih (76. teden) je imelo 84% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75, v primerjavi z 19% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja). V tretjem letu (148. teden), je imelo 82% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75. V petem letu (244. teden) je imelo 80% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75

85% bolnikov, ki so bili po prvotnem prejemanju ustekinumaba naključno uvrščeni v skupino za prejetje placeba, po $\geq 50\%$ upadu izboljšanja indeksa PASI pa so jim ponovno uvedli prvotno shemo zdravljenja z ustekinumabom, je v 12 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja doseglo odziv PASI 75.

V 1. študiji psoriaze so v 2. in 12. tednu dokazali bistveno izboljšanje DLQI glede na začetek študije v vseh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. Izboljšanje je bilo dokazano tudi v 28. tednu. Podobna statistično značilna izboljšanja so dokazali v 2. študiji psoriaze v 4. in 12. tednu, trajala pa so tudi v 24. tednu. V 1. študiji psoriaze so bila tudi izboljšanja psoriaze na nohtih (indeks jakosti psoriaze na nohtih - Nail Psoriasis Severity Index), skupni oceni telesnega in duševnega stanja z vprašalnikom SF-36 in vizualni analogni lestvici (Visual Analogue Scale - VAS) statistično značilna v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. V 2. študiji psoriaze sta bila tudi rezultata Bolnišnične lestvice tesnobe in depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) in vprašalnika o delovnih omejitvah (WLQ - Work Limitations Questionnaire) v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom bistveno izboljšana v primerjavi s placebom.

Psoriatični artritis (PsA) (odrasli bolniki)

Dokazano je, da ustekinumab izboljšuje znake in simptome, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter upočasni napredovanje perifernih sprememb sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 927 bolnikih z aktivnim PsA (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 5 občutljivih sklepov) v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, ki so prejeli tudi nesteroidna protivnetna (NSAID) ali protirevmatična (DMARD) zdravila. Bolniki v teh preskušanjih so imeli PsA diagnosticiran že najmanj 6 mesecev. Vključeni so bili bolniki z vsemi podtipi PsA, vključno poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (39%), spondilitisom s perifernim artritisom (28%), asimetričnim perifernim artritisom (21%), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12%) in artritisom mutilansom (0,5%). Več kot 70% in 40% bolnikov v obeh študijah je imelo entezitis oziroma daktilitis na začetku zdravljenja. Bolnike so randomizirali na subkutano prejetje ustekinumaba v odmerkih po 45 mg, 90 mg ali placebo v tednu 0 in 4 in nato na vsakih 12 tednov. Približno 50% bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki MTX (≤ 25 mg/teden).

Približno 80% bolnikov iz 1. študije PsA (PSUMMIT 1) in 86% bolnikov iz 2. študije PsA (PSUMMIT 2) je bilo že zdravljenih z DMARDs. V 1. študiji predhodno zdravljenje z zaviralcem tumorske nekroze (TNF-anti-tumour necrosis factor) α ni bilo dovoljeno. V 2. študiji je bila večina (58%, $n = 180$) bolnikov že zdravljenih z enim ali več zaviralci TNF α , 70% teh bolnikov je zdravljenje zaradi pomankanja učinkovitosti ali intolerance prekinilo.

Znaki in simptomi

Po 24 tednih zdravljenja je bil ustekinumab po kriterijih aktivnosti bolezni bistveno učinkovitejši kot placebo. Primarni končni rezultat je bil delež bolnikov, ki so po 24. tednih dosegli odziv 20 po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR - American College of Rheumatology criteria). Ključni izsledki o učinkovitosti so prikazani v Preglednici 4 spodaj.

Preglednica 6 Število bolnikov, ki so v 1. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT I) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT II) po 24 tednih dosegli klinični odziv

	1. študija psoriatičnega artritisa			2. študija psoriatičnega artritisa		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Število randomiziranih bolnikov	206	205	204	104	103	105
odziv ACR 20 N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
odziv ACR 50 N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
odziv ACR 70 N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	146	145	149	80	80	81
odziv PASI 75 N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
sestavljen odziv PASI 75 in ACR 20 N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Število bolnikov z maso ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
odziv ACR 20 N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	105	105	111	54	58	57
odziv PASI 75 N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Število bolnikov z maso > 100 kg	52	52	50	30	29	31
odziv ACR 20 N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	41	40	38	26	22	24
odziv PASI 75 N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a. $p < 0,001$

b. $p < 0,05$

c. $p = \text{NS}$

d. Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA (Body Surface Area; ocena prizadete telesne površine) na začetku zdravljenja

Odzivi ACR 20, 50 in 70 so se izboljševali ali se ohranili do 52. tedna (1. in 2. študija PsA) in do 100. tedna (1. študija PsA). V 1. študiji PsA je v 100. tednu odziv ACR 20 doseglo 57% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 64% bolnikov, ki so prejeli 90 mg. V 2. študiji PsA je v 52. tednu odziv ACR 20 doseglo 47% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 48% bolnikov, ki so prejeli 90 mg.

Tudi delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih merilih odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa (PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), je bil po 24 tednih značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Odzivi PsARC so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Večjemu deležu bolnikov s spondilitisom s perifernim artritismom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa

(BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejemali MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejemali ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (odziv ACR 20 v 24. tednu za 45 mg in 90 mg je bil 37% in 34%, v primerjavi s 15% pri placebo; $p < 0,05$). Odzivi so se ohranili do 52. tedna.

Pri bolnikih z entezitisom in/ali daktilitisom na začetku zdravljenja z ustekinumabom so v 1. študiji PsA po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. Tudi v 2. študiji PsA so v skupini, ki je prejela 90 mg ustekinumaba, po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa (razlika ni bila statistično značilna) in boljšo oceno daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. Izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne spremembe dlani in stopal so bile izražene kot spremembe celokupne ocene po metodi Heijde-Sharp (rezultat vdH-S), modificirane za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov dlani v primerjavi z začetno vrednostjo. Izvedena je bila vnaprej določena analiza, sestavljena iz podatkov 927 bolnikov iz 1. in 2. študije PsA. Uporaba ustekinumaba statistično značilno zmanjša hitrost napredovanja strukturnih sprememb v primerjavi s placebom v 24. tednu, merjeno s spremembo celokupne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S (v skupini s placebom je znašala povprečna vrednost $\pm$ SD $0,97 \pm 3,85$, v primerjavi z $0,40 \pm 2,11$ in $0,39 \pm 2,40$ za skupini, ki sta prejemali 45 mg ($p < 0,05$) oziroma 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba). Ta učinek se je pokazal v 1. študiji PsA. Ohranil se je do 52. tedna (sestavljena analiza) in do 100. tedna (1. PsA študija), ne glede na sočasno uporabo z MTX.

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesna zmogljivost se je po oceni vprašalnika o oceni zdravstvenega stanja (HAQ-DI-Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) pomembno izboljšala po 24 tednih zdravljenja z ustekinumabom. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno, $\geq 0,3$ izboljšanje izhodiščne ocene HAQ-DI, je bil značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Izboljšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

V skupini, ki je prejela ustekinumab, je bila po 24 tednih zdravljenja pomembno izboljšana tudi ocena dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index – DLQI), ki se je ohranila do 52. in do 100. tedna. V 2. študiji PsA so v skupini, ki je 24 tednov prejela ustekinumab, dokazali značilno izboljšanje funkcijske ocene zdravljenja kronične bolezni - utrujenosti (FACIT-FFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Tudi delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje utrujenosti (4 točke po FACIT-F), je bil pomembno večji v skupini z ustekinumabom. Izboljšanje v FACIT-F se je ohranilo do 52. tedna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pediatrična psoriaza s plaki

Ustekinumab je dokazano izboljšal znake in simptome ter z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatričnih bolnikih s psorizo s plaki, starih 6 let in več.

Mladostniki

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji faze 3 (CADMUS) pri 110 pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psorizo s plaki, starih 12 do 17 let. Bolnike so randomizirali v skupino, ki je prejela placebo ($n = 37$), v

skupino, ki je prejela priporočeni odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; n = 36) ali v skupino, ki je prejela polovico priporočenega odmerka ustekinumaba (n = 37). Bolniki so zdravilo prejeli subkutano v tednu 0 in 4 ter nato vsakih 12 tednov. V 12. tednu so bolniki, ki so prejeli placebo prešli na zdravljenje z ustekinumabom.

Bolniki, ki so imeli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 in BSA najmanj 10% ter so bili kandidati za sistemsko terapijo ali fototerapijo, so bili primerni za vključitev v študijo. Približno 60% bolnikov se je že zdravilo s konvencionalno sistemsko terapijo ali fototerapijo. Z biološkimi zdravili pa se je že zdravilo približno 11% bolnikov.

Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1). Sekundarni cilj v 12. tednu je vključeval PASI 75, PASI 90, spremembo od izhodiščne vrednosti dermatološkega indeksa kakovosti življenja pri otrocih (CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index), spremembo od začetne vrednosti v celokupni pediatrični lestvici kakovosti življenja (PedsQL. Paediatric Quality of Life Inventory) v 12. tednu. V 12. tednu so pri preiskovanih, zdravljenih z ustekinumabom ugotovili večje izboljšanje psoriaze in z zdravjem povezane kakovosti življenja v primerjavi s preiskovanci, ki so prejeli placebo (Preglednica 7).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1) in delež bolnikov, ki so dosegli PASI 75 je v prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) pokazal razliko med skupino, ki je prejela ustekinumab in skupino, ki je prejela placebo, največjo razliko pa v 12. tednu. Izboljšanje ocene PGA, PASI, CDLQI in PedsQL se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 7).

Preglednica 7: Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev v 12. in 52. tednu

Študija pediatrične psoriaze (CADMUS) (12-17 let)			
	12. teden		52. teden
	Placebo	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizirani bolniki	37	36	35
PGA			
PGA čisto (0) ali minimalno (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA čisto (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) ^a	13 (37.1%)
PASI			
Odziv PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) ^a	28 (80.0%)
Odziv PASI 90	2 (5.4%)	22 (61.1%) ^a	23 (65.7%)
Odziv PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) ^a	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI of 0 ali 1 ^b	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
Sprememba od začetne vrednosti Povprečna vrednost (SD) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)

^ap < 0,001

^b CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezane kakovost življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 kažeta, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL je splošno merilo za z zdravjem povezano kakovost življenja pri otrocih in mladostnikih.

^e p = 0,028

Do 12. tedna zdravljenja, nadzorovanega s placebom je bila učinkovitost primarnih ciljev pri skupini, ki je prejela priporočeni odmerek in pri skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka v

splošnem primerljiva (69,4% oziroma 67,6%). Viden pa je bil odziv na odmerek pri višjih kriterijih učinkovitosti (kot so PGA čisto (0), PASI 90). Po 12. tednu je bila učinkovitost v splošnem večja in se je bolje ohranjala v skupini s priporočenim odmerkom kot v skupini, ki je prejela polovico priporočenega odmerka. Pri tej skupini so proti koncu vsakega 12-tedenskega intervala odmerjanja pogosteje opazili zmerno izgubo učinkovitosti. Varnostna profila priporočenega odmerka in polovice priporočenega odmerka sta bila primerljiva.

Otroci

Učinkovitost ustekinumaba so preučevali pri 44 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 11 let z zmerno do hudo psoriazo s plaki, v odprti, multicentrični študiji faze 3 z eno skupino bolnikov (CADMUS Jr). Bolniki so subkutano prejeli priporočen odmerek ustekinumaba (glejte poglavje 4.2; n = 44) v tednu 0 in 4 ter nato na vsakih 12 tednov.

Bolniki, ki so imeli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 in BSA najmanj 10% ter so bili kandidati za sistemsko terapijo ali fototerapijo, so bili primerni za vključitev v študijo. Približno 43% bolnikov se je že zdravilo s konvencionalno sistemsko terapijo ali fototerapijo. Z biološkimi zdravili se je že zdravilo približno 5% bolnikov.

Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so v 12. tednu dosegli oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1). Sekundarni cilji so vključevali PASI 75, PASI 90 in spremembo od izhodiščne vrednosti dermatološkega indeksa kakovosti življenja pri otrocih (CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index) v 12. tednu. V 12. tednu so pri preiskovancih, zdravljenih z ustekinumabom ugotovili klinično pomembnejše izboljšanje psoriaze in izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja (Preglednica 8).

Po prvem prejemu študijskega zdravila so pri vseh bolnikih spremljali učinkovitost zdravljenja do 52. tedna. Delež bolnikov z oceno PGA čisto (0) ali minimalno (1) v 12. tednu je bil 77,3%. Učinkovitost (definirano z oceno PGA 0 ali 1) so opazili že pri prvem obisku po začetku zdravljenja (4. teden) in delež bolnikov, ki so dosegli oceno PGA 0 ali 1, se je povečeval do 16. tedna in nato ostal relativno stabilen do 52. tedna. Izboljšanje v PGA, PASI in CDLQI se je ohranilo do 52. tedna (Preglednica 8).

Preglednica 8 Povzetek primarnih in sekundarnih ciljev v 12. in 52. tednu

Študija pediatrične psoriaze (CADMUS Jr.) (6-11 let)		
	12. teden	52. teden
	priporočeni odmerek ustekinumaba	priporočeni odmerek ustekinumaba
	n (%)	n (%)
Vključeni bolniki	44	41
PGA		
PGA čisto (0) ali minimalno (1)	34 (77.3%)	31 (75.6%)
PGA čisto (0)	17 (38.6%)	23 (56.1%)
PASI		
odziv PASI 75	37 (84.1%)	36 (87.8%)
odziv PASI 90	28 (63.6%)	29 (70.7%)
odziv PASI 100	15 (34.1%)	22 (53.7%)
CDLQI^a		
Bolniki s CDLQI > 1 ob izhodišču	(N=39)	(N=36)
CDLQI of 0 ali 1	24 (61.5%)	21 (58.3%)

^a CDLQI: CDLQI je dermatološki pripomoček za oceno učinka težav s kožo na z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatrični populaciji. CDLQI 0 ali 1 kažeta, da ni vpliva na otrokovo kakovost življenja.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom

nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450). Klinični razvojni program je bil sestavljen iz dveh 8-tedenskih študij intravenske indukcije zdravljenja (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V študiji indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravljenja Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF α . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF α nezadosten (primarno neodzivni bolniki), 69,4% bolnikov se je sprva odzvalo, a so odziv izgubili (sekundarno neodzivni bolniki), 36,4% bolnikov pa zdravljenja ni prenašalo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-2 je bilo neuspešno najmanj eno konvencionalno zdravljenje (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF α (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF α in se na zdravljenje niso odzvali (31,4%).

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 9). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 9: Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	placebo $n = 247$	Priporočeni odmerek ustekinumaba $n = 249$	Placebo $n = 209$	Priporočeni odmerek ustekinumaba $n = 209$
Klinična remisija, 8. teden	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 6. teden	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 8. teden	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 3. teden	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 6. teden	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinična remisija je bila definirana kot CDAI < 150 ; Klinični odziv je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

Klinični odziv (70 točk) je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 70 točk.

* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

** Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

a $p < 0,001$

a $p < 0,01$

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 dosegli klinični odziv na ustekinumab (izboljšanje indeksa CDAI za vsaj 100 točk) po 8 tednih. Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2 v SmPC zdravila ustekinumab raztopina za injiciranje (viala) in ustekinumab raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 10).

Preglednica 10: Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)

	placebo* n = 131 [†]	90 mg ustekinumaba na 8 tednov n = 128 [†]	90 mg ustekinumaba na 12 tednov n = 129 [†]
Klinična remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinični odziv	44%	59% ^b	58% ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov	30%	47% ^a	43% ^c
Klinična remisija pri bolnikih: v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinična remisija je definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

* V skupini, ki je prejela placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani, da ob začetku vzdrževalnega obdobja prejmejo placebo.

[†] Bolniki, ki so ob vključitvi dosegli klinični odziv na ustekinumab v vrednosti 100 točk.

[‡] Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

[§] Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α ali zdravljenja z zaviralci TNF α niso prenašali.

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno statistično značilno ($p < 0,05$)

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni vzdrževalo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI ≥ 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

Med 131 bolniki, ki so se odzvali na indukcijo z ustekinumabom in so bili na začetki vzdrževalne študije randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, jih je 51 izgubilo odziv na zdravljenje in so prešli na subkutano odmerjanje 90 mg ustekinumaba na 8 tednov. Pri večini bolnikov se je to zgodilo v obdobju 24 tednov po indukcijski infuziji ustekinumaba. Med temi 51 bolniki jih je 16 tednov po prejemu prvega subkutanega odmerka ustekinumaba 70,6% doseglo klinični odziv in 39,2% klinično remisijo.

V zdravljenje v okviru podaljšane študije so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 44 tedensko zdravljenje v študiji IM-UNITI. Med 567 bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo in prejeli zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252. tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem. V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 5 let pri bolnikih s Crohnovo boleznijo niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-količnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab ($n = 155$, povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 97$, povprečna sprememba = -0,7, $p = 0,012$).

Bolezen s fistulami

V podskupini bolnikov s fistulami z izcedkom ob izhodišču (8,8%; $n = 26$), je 12/15 (80%) bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom, doseglo klinični odziv v obdobju 44 tednov (opredeljen kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5%) bolnikov, izpostavljenih placebo.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezano kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s placebom. Ta izboljšanja ocen so bila v 44 tednih v študiji IM-UNITI v splošnem bolj vzdrževana pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Izboljšanje v z zdravjem povezani kakovosti življenja se je med nadaljevanjem v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu povezujejo s povečanim očistkom in zmanjšano učinkovitostjo ustekinumaba, razen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, pri katerih niso opazili zmanjšane učinkovitosti. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles in pojavom reakcije na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri vmesni analizi podatkov 48 pediatričnih bolnikov s telesno maso najmanj 40 kg v multicentrični študiji faze 3 (študija UNITI-Jr) pri pediatričnih bolnikih z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (opredeljeno z indeksom

aktivnosti Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih [PCDAI - Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) v 52 tednih zdravljenja (8 tednov indukcije in 44 tednov vzdrževalnega zdravljenja). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo, bodisi ni prišlo do ustreznega odziva na zdravljenje ali pa niso prenašali predhodnega zdravljenja z biološkim zdravilom ali konvencionalnega zdravljenja Crohnove bolezni. Študija je vključevala odprto indukcijsko zdravljenje z enkratnim intravenskim odmerkom ustekinumaba približno 6 mg/kg (glejte poglavje 4.2), ki mu je sledilo randomizirano dvojno slepo subkutano zdravljenje z vzdrževalnim odmerjanjem 90 mg ustekinumaba bodisi na 8 tednov ali na 12 tednov.

Rezultati za oceno učinkovitosti

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila klinična remisija v 8. tednu po indukciji (opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo, je bil 52,1% (25/48), kar je primerljivo z deležem v študijah faze 3 z ustekinumabom pri odraslih.

Klinični odziv so opazili že po 3 tednih. Delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 8 tednih (klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za > 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk), je bil 93,8% (45/48).

V Preglednici 11 so prikazani rezultati analize sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja.

Preglednica 11: Povzetek sekundarnih ciljev opazovanja do 44. tedna vzdrževalnega zdravljenja

	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 23	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 25	Skupno število bolnikov N = 48
Klinična remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija brez kortikosteroidov §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinična remisija pri bolnikih, ki so bili v klinični remisiji v 8. tednu indukcije*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinični odziv†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odziv‡	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinična remisija je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk.

§ Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot indeks PCDAI ≤ 10 točk brez prejemanja kortikosteroidov najmanj 90 dni pred 44. tednom vzdrževalnega zdravljenja.

† Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa PCDAI za ≥ 12,5 točke od izhodišča, pri čemer skupna vrednost indeksa PCDAI ne presega 30 točk

‡ Endoskopski odziv je opredeljen kot zmanjšanje indeksa SES-CD za ≥ 50% ali indeks SES-CD ≤ 2 pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo indeksa SES-CD ≥ 3.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Bolniki, ki so bili vključeni v vzdrževalno zdravljenje in so izgubili odziv (LOR) na osnovi ocene indeksa PCDAI, so bili primerni za prilagoditev odmerka. Bolniki so bodisi prešli iz zdravljenja na 12 tednov na zdravljenje na vsakih 8 tednov, ali pa so ostali na zdravljenju vsakih 8 tednov (lažna prilagoditev). Dvema bolnikoma so odmerek prilagodili na krajši interval odmerjanja. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija dosežena pri 100% (2/2) bolnikov v 8. tednih po prilagoditvi odmerka.

Varnostni profil indukcijskega režima odmerjanja in obeh vzdrževalnih režimov odmerjanja pri pediatrični populaciji, s telesno maso najmanj 40 kg, je primerljiv s tistim, ki je ugotovljen pri odrasli populaciji s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Serumski in fekalni biološki označevalci vnetja

V 44. tednu vzdrževalnega zdravljenja je bila povprečna sprememba koncentracije C-reaktivnega proteina (CRP) od izhodišča -11,17 mg/l (koncentracija 24,159 mg/l), povprečna sprememba koncentracije fekalnega kalprotektina od izhodišča pa -538,2 mg/kg (koncentracija 1271,33 mg/kg).

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Po 52 tednih so se pri bolnikih klinično pomembno izboljšale tako skupna ocena po vprašalniku IMPACT-III kot ocene za posamezna področja (črevesni simptomi, z utrujenostjo povezani sistemski simptomi in splošno dobro počutje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po priporočenem začetnem intravenskem indukcijskem odmerku je bila 1 uro po infuziji pri bolnikih s Crohnovo boleznijo največja mediana serumska koncentracija ustekinumaba 126,1 µg/ml.

Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana vrednost časa do doseganja največje serumske koncentracije (t_{max}) po enkratni 90 mg subkutani injekciji zdravila 8,5 dni. Mediane vrednosti t_{max} za ustekinumab, po enkratni subkutani injekciji bodisi 45 mg ali 90 mg zdravila, pri bolnikih s psoriazijo so bile podobne kot pri zdravih preiskovancih.

Po enkratni subkutani injekciji je bila absolutna biološka uporabnost ustekinumaba pri bolnikih s psoriazijo ocenjena na 57,2%.

Porazdelitev

Mediana vrednost porazdelitvenega volumna v končni fazi (V_z) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psoriazijo je bila od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriazijo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s psoriazijo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriazije in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriazijo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni porazdelitveni volumen (V/F) pa 15,7 l. Spol ni vplival na CL/F ustekinumaba. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nagnjenost k večjemu očistku ustekinumaba pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid preiskave na protitelesa proti ustekinumabu.

Linearnost odmerkov

Sistemska izpostavljenost ustekinumabu (C_{max} in AUC) po enkratni intravenski injekciji odmerkov od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg je naraščala približno sorazmerno z odmerkom.

Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja

Krivulje spreminjanja serumske koncentracije ustekinumaba s časom po enkratnem ali večkratnem dajanju subkutane injekcije zdravila so bile na splošno predvidljive. Po dajanju začetnih subkutanih odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov so bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, pri bolnikih s psoriazijo, dosežene do 28. tedna. Mediana vrednost najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

Bolniki s Crohnovo boleznijo so od 8. tedna po intravenskemu odmerku približno 6 mg/kg ustekinumaba prejeli 90 mg vzdrževalni odmerek ustekinumaba na 8 ali 12 tednov. Koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene pred drugim vzdrževalnim odmerkom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se je mediana vrednost najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri 90 mg odmerku ustekinumaba gibala od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml (ob injiciranju na 8 tednov) in od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml (ob injiciranju na 12 tednov). Vrednosti najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 8 tednov so bile povezane z večjo stopnjo klinične remisije kot vrednosti po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 12 tednov.

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

V analizi populacijske farmakokinetike, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriazo, so ugotovili, da je med drugimi spremenljivkami, ki vplivajo na očistek ustekinumaba, najpomembnejša telesna masa. Mediana vrednost CL/F pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je bila za približno 55% večja kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg, medtem ko je bila mediana vrednost V/F za približno 37% večja pri bolnikih s telesno maso > 100 kg kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg. Mediana vrednost najnižje serumske koncentracije ustekinumaba pri bolnikih z večjo telesno maso (> 100 kg) v skupini za odmerke 90 mg je bila podobna kot pri bolnikih z manjšo telesno maso (≤ 100 kg) v skupini za prejemanje 45 mg odmerka. Podobne rezultate je pokazala potrditvena populacijska farmakokinetična analiza, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriatičnim artritisom.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike sčasoma koncentracije ustekinumaba v serumu nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, kot pri tistih preiskovancih, pri katerih ni prišlo do izgube odziva. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s sheme 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov povezano z zvišanjem najnižjih koncentracij ustekinumaba pred naslednjim odmerjanjem in s spremljajočim povečanjem učinkovitosti.

Posebne populacije

Farmakokinetični podatki o bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo. Pri starejših ali pediatričnih bolnikih specifične študije z intravensko danim ustekinumabom niso bile opravljene.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazo azijskega in ne-azijskega porekla v glavnem primerljiva.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj ± 20% običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

V analizi populacijske farmakokinetike ni bilo znakov vpliva tobaka ali alkohola na farmakokinetiko ustekinumaba.

Biološka uporabnost ustekinumaba po dajanju z injekcijsko brizgo je bila primerljiva.

Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo, starih 6 do 17 let, zdravljenih s priporočenim odmerkom glede na telesno maso so bile v splošnem primerljive s tistimi pri odrasli populaciji bolnikov s psoriazo, ki so prejeli priporočeni odmerek za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo, starih 12-17 let (CADMUS), zdravljenih s polovico priporočenega odmerka glede na telesno maso pa so bile v splošnem nižje kot pri odraslih.

Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg so bile primerljive s tistimi pri populaciji odraslih bolnikov s Crohnovo boleznijo.

Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov *in vitro*, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo

encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista vplivala na aktivnost humanih encimov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ali 3A4; glejte poglavje 4.5).

Odprta študija medsebojnega delovanja z zdravili faze 1 (študija CNTO1275CRD1003) je bila izvedena za oceno učinka ustekinumaba na aktivnost citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerku pri bolnikih z aktivno Crohново boleznijo (n=18). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerku pri bolnikih s Crohново boleznijo (glejte poglavje 4.5) niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2), varfarinu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), dekstrometorfanu (substrat CYP2D6) ali midazolamu (substrat CYP3A).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samicah pri uporabi analognega protitelesa IL-12/23.

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji kot so največji ekvivalentni odmerki namenjeni injiciranju bolnikom s psoriazo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

Študije kancerogenosti ustekinumaba niso bile opravljene, ker ni ustreznih modelov protiteles brez navzkrižne reaktivnosti na glodalce IL-12/23 p40.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev monohidroklorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravilo Yestinek se lahko redči samo z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida. Zdravila Yestinek ne smete infundirati istočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
2 leta

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
3 leta

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
3 leta

Posamezne napolnjene injekcijske brizge lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C za največ enkratno obdobje do 30 dni v originalni škatli za zaščito pred svetlobo. Zabeležite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika, in datum zavrženja v predviden prostor na zunanji ovojnini. Rok uporabnosti ne sme biti daljši od prvotnega roka uporabnosti, ki je natisnjen na škatli. Ko je brizga shranjena pri sobni temperaturi (do 30 °C), je ne smete vrniti v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh pri shranjevanju pri sobni temperaturi ali do prvotnega roka uporabnosti, kar nastopi prej, zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje

0,5 ml raztopine v 2 ml viali iz stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz butilne gume.

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml raztopine v 1 ml brizgi iz stekla tipa I s fiksno iglo iz nerjavečega jekla in pokrovčkom za iglo. Injekcijska brizga je opremljena s pasivno varnostno zaščito.

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 ml raztopine v 1 ml brizgi iz stekla tipa I s fiksno iglo iz nerjavečega jekla in pokrovčkom za iglo. Injekcijska brizga je opremljena s pasivno varnostno zaščito.

Yesintek je na voljo v pakiranju z 1 vialo ali v pakiranju z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v viali Yesintek ali napolnjeni injekcijski brizgi ne smete stresati. Raztopino je treba pred subkutanim dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali razbarvanja. Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena. Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana ali motna ali če so prisotni tujki. Pred uporabo je treba zdravilo Yesintek pustiti, da doseže sobno temperaturo (približno pol ure). Podrobna navodila za uporabo so v navodilu za uporabo.

Yesintek ne vsebuje konzervansov; zato neuporabljenega zdravila, ki ostane v viali in brizgi, ne smete uporabiti. Yesintek je na voljo kot sterilna viala za enkratno uporabo ali napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo. Brizge, igle in viale ne smete nikoli ponovno uporabiti. Neuporabljenega zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri uporabi vial z enim odmerkom priporočamo 1 ml brizgo z iglo velikosti 27 G, ½ palca (13 mm).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
EU/1/24/1892/001

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/24/1892/002

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/24/1892/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Ena napolnjena injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Ena napolnjena injekcijski per esnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ proti interlevkinu (IL)-12/23, izdelano v celični liniji mišjega plazmocitoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
raztopina za injiciranje

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena in je formulirana na pH 5,7 do 6,3. Osmolnost raztopine je 274 do 342 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriza s plaki

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odraslih, ki se niso odzvali na drugo sistemsko zdravljenje, vključno z zdravljenjem s ciklosporinom, metotreksatom (MTX) ali PUVA (psoralen in obsevanje z UVA svetlobo), pri katerih je drugo sistemsko zdravljenje kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Zdravilo Yesintek je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z MTX indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih, če je bil odziv na predhodno zdravljenje z nebiološkimi protirevmatičnimi zdravili (DMARD- Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) nezadosten (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

Zdravilo Yesintek je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzvali, so izgubili odziv na zdravljenje, ali niso prenašali konvencionalnega zdravljenja ali zdravljenja z zaviralci faktorja tumorske nekroze alfa (TNF α).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yesintek je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnikov z izkušnjami z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano.

Odmerjanje

Psoriaza s plaki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Bolniki s telesno maso > 100 kg

Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je začetni odmerek 90 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 90 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri teh bolnikih je bil učinkovit tudi odmerek 45 mg, vendar je bila pri odmerku 90 mg učinkovitost zdravila večja (glejte Preglednico 4 v poglavju 5.1).

Psoriatični artritis (PsA)

Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg (subkutana injekcija), ki mu sledi 45 mg odmerek čez 4 tedne in nato na vsakih 12 tednov. Pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je odmerek lahko 90 mg.

Pri bolnikih, ki se do 28. tedna niso odzvali na zdravljenje, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

Yesintek v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti zdravila Yesintek pri otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, ali pri otrocih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, niso dokazali. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s psoriazo, starih 6 let in več, glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti za napolnjene injekcijske brizge.

Crohnova bolezen

Prvi odmerek zdravila Yesintek se injicira intravensko. Za intravensko odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prvi subkutani 90 mg odmerek zdravila Yesintek je treba injicirati 8 tednov po intravenskem odmerku. Nato se priporoča odmerjanje na vsakih 12 tednov.

Bolniki, pri katerih ni zadostnega odziva 8 tednov po prvem subkutanem odmerku, lahko takrat prejmejo drugi subkutani odmerek (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so izgubili odziv pri odmerjanju na 12 tednov, lahko koristi zvečanje pogostosti odmerjanja na vsakih 8 tednov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

V nadaljevanju zdravljenja je mogoče bolnikom odmerjati zdravilo na 8 tednov ali na 12 tednov v skladu s klinično presojo (glejte poglavje 5.1).

Če 16 tednov po prejemu intravenskega indukcijskega odmerka ali 16 tednov po prehodu na vzdrževalno shemo odmerjanja na 8 tednov pri bolnikih ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba

razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Zdravljenje z imunomodulatorji in/ali kortikosteroidi se med zdravljenjem z ustekinumabom lahko nadaljuje. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje z ustekinumabom, bo morda treba zmanjšati odmerek kortikosteroida ali ga ukiniti, skladno z ustaljeno klinično prakso.

Če pri Crohnovi bolezni pride do prekinitve zdravljenja, je ponovna uvedba zdravljenja s subkutanim odmerjanjem na vsakih 8 tednov varna in učinkovita.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Ledvična in jetrna okvara

Yesintek v tej skupini bolnikov niso preučevali. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost Yesintek zapri zdravljenju Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg pri nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri populaciji pediatričnih bolnikov niso preučevali in pri njih ni priporočljiva. Za odmerjanje in način uporabe pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo in telesno maso najmanj 40 kg glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za koncentrat za raztopino za infundiranje in napolnjeno injekcijsko brizgo.

Način uporabe

Zdravilo Yesintek 45 mg in 90 mg v napolnjenih injekcijskih brizgah je namenjeno samo subkutanemu injiciranju. Če je mogoče, se je treba izogibati injiciranju na mestih, ki kažejo znake psoriaze.

Po ustreznem usposabljanju o subkutanem injiciranju si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Yesintek ali jim ga injicirajo njihovi skrbniki, če zdravnik presodi, da je to primerno in zagotovi tudi spremljanje bolnika. Bolnikom ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj si injicirajo predpisano količino zdravila Yesintek v skladu z navodilom za uporabo. V navodilu za uporabo so podana tudi obsežnejša navodila za injiciranje zdravila.

Za dodatne previdnostne ukrepe pri rokovanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna, aktivna okužba (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti trgovsko ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Ustekinumab lahko poveča tveganje za nastanek okužb in vodi do reaktivacije latentnih okužb. V kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriaro v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, opazili resne bakterijske, glivične in virusne okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z reaktivacijo tuberkuloze, drugimi oportunističnimi bakterijskimi okužbami (med drugim atipično mikobakterijsko okužbo, listerijski meningitis, legionelno pljučnico in nokardiozo), oportunističnimi glivičnimi okužbami, oportunističnimi virusnimi okužbami (vključno z encefalitisom, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa tipa 2) in parazitskimi okužbami (vključno z očesno toksoplazmozo).

Ko razmišljate o uporabi zdravila Yesintek pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba bolnike pregledati in opraviti preiskave na prisotnost tuberkuloze, ker se zdravila Yesintek ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe je treba začeti še pred uporabo zdravila Yesintek. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja tuberkuloze tudi pri bolnikih z latentno ali aktivno tuberkulozo v anamnezi, pri katerih ni mogoče potrditi, da so opravili ustrezen cikel zdravljenja. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Yesintek, je treba natančno spremljati, da bi pri njih lahko ugotovili znake in simptome aktivne tuberkuloze, tako med zdravljenjem kot po njem.

Bolnikom naročite, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo. Če bolnik dobi resno okužbo, ga morate pozorno spremljati in mu zdravila Yesintek ne smete več dajati, dokler okužba ne izzveni.

Malignomi

Imunosupresivna zdravila, kot je ustekinumab, lahko povečajo tveganje za nastanek malignomov. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli ustekinumab v kliničnih študijah in v opazovalni študiji bolnikov s psoriazom v obdobju trženja zdravila, so se pojavili kožni malignomi in tudi druge vrste malignomov (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj malignoma je lahko večje pri tistih bolnikih s psoriazom, ki so bili med boleznijo zdravljeni z drugimi biološkimi zdravili.

Študij še niso izvedli pri bolnikih, ki so imeli v pretekli anamnezi malignom, ter pri tistih, ki so zdravljenje z ustekinumab nadaljevali tudi po pojavu malignoma. Če razmišljate o uporabi ustekinumaba pri teh bolnikih, je torej potrebna previdnost.

Vse bolnike, še posebno pa bolnike, starejše od 60 let, bolnike, ki so dolgo časa prejeli imunosupresive ali tiste, ki so prejeli zdravljenje s PUVA, je treba spremljati zaradi možnosti pojave kožnega raka (glejte poglavje 4.8).

Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Sistemske

Pri uporabi zdravila v obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, ki so se (v nekaterih primerih) pojavile več dni po aplikaciji zdravila. Prišlo je do pojavnosti anafilaksije in angioedema. Če se pri bolniku pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek prekiniti in mu uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Dihalne

V obdobju po odobritvi ustekinumaba so poročali o primerih alergijskega alveolitisa, eozinofilne pljučnice in neinfekcijske organizirajoče pljučnice. Po enem do treh odmerkih je klinična slika vključevala kašelj, dispnejo in intersticijske infiltrate. Resni izidi so vključevali odpoved dihanja in podaljšanje hospitalizacije. O izboljšanju so poročali po prekinitvi zdravljenja in v nekaterih primerih po odmerjanju kortikosteroidov. Ob prisotnosti okužbe in potrjeni diagnozi, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti primerno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularni dogodki

Pri bolnikih s psoriazom, ki so bili izpostavljeni ustekinumabu v opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila, so opazili pojavljanje kardiovaskularnih dogodkov, vključno z miokardnim infarktom in cerebrovaskularnimi zapleti. V času zdravljenja z zdravilom Yesintek je treba redno ocenjevati prisotnost dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni.

Cepjenja

Priporočljivo je, da živih virusnih ali živih bakterijskih cepiv (na primer cepiva z *Bacillusom Calmette-Guérin* - BCG) ne dajete v času zdravljenja z zdravilom Yesintek. Specifične študije še niso

bile opravljene pri bolnikih, ki so pred kratkim prejeli živa virusna ali živa bakterijska cepiva. O sekundarnem prenosu okužb z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo ustekinumab ni podatkov. Pred cepljenjem z živimi virusnimi ali živimi bakterijskimi cepivi je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek odložiti za najmanj 15 tednov po zadnjem odmerku in ga lahko ponovno uvedete šele najmanj 2 tedna po cepljenju. Zdravniki morajo prebrati povzetek glavnih značilnosti posameznega cepiva, kjer bodo našli tudi dodatne informacije in smernice o sočasni uporabi imunosupresivnih zdravil po cepljenju.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Yesintek, lahko v tem času prejmejo inaktivirana ali mrtva cepiva.

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Yesintek ne zavira humoralnega imunskega odziva na pnevmokokne polisaharide ali cepivo proti tetanusu (glejte poglavje 5.1).

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

Varnost in učinkovitost ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, v študijah psoriaze nista bili ovrednoteni. V študijah psoriatričnega artritisa sočasno jemanje MTX ni vplivalo na varnost ali učinkovitost ustekinumaba.

V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost ali učinkovitost ustekinumaba. Če razmišljate o sočasni uporabi drugih imunosupresivov in zdravila Yesintek ali če želite preiti z uporabe drugih imunosupresivnih bioloških zdravil na uporabo zdravila Yesintek, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Imunoterapija

Ustekinumaba niso preskušali pri bolnikih, ki so prejeli imunoterapijo proti alergiji. Ni znano ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na imunoterapijo proti alergiji.

Huda kožna obolenja

Pri bolnikih s psoriazo so po zdravljenju z ustekinumabom poročali o eksfoliativnem dermatitisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s psoriazo s plaki se med potekom bolezni lahko razvije eritrodermična psoriaza s simptomi, ki jih klinično ni mogoče ločiti od simptomov eksfoliativnega dermatitisa. Med spremljanjem bolnika s psoriazo mora biti zdravnik pozoren na simptome eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa. Če se ti simptomi pojavijo je treba uvesti ustrezno zdravljenje. Če obstaja sum reakcije na zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom Yesintek ukiniti.

Lupusne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, so poročali o primerih lupusnih bolezni, med drugim o kožnem eritematoznem lupusu in lupusu podobnemu sindromu. Če se pojavijo kožne spremembe, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, ali če jih spremlja artralgijska, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom. Če je diagnoza lupusne bolezni potrjena, je treba zdravljenje z ustekinumabom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

V kliničnih študijah odobrenih indikacij pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so prejeli ustekinumab, niso opazili nobenih razlik v celokupni učinkovitosti ali varnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar pa število bolnikov, starih 65 let in več, ni zadostno, da bi lahko določili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Ker je na splošno pojavnost okužb v tej populaciji večja, je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost.

Vsebnost Polisorbata 80 (E 433)

Za 45 mg napolnjen injekcijski peresnik

Zdravilo Yesintek vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsakem 45 mg/0,5 ml napolnjenem injekcijskem peresniku, kar ustreza 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato je treba bolniku/negovalcu naročiti, naj zdravniku pove, če ima kakršne koli znane alergije.

Za 90 mg napolnjen injekcijski peresnik

Zdravilo Yesintek vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) v vsakem 90 mg/ml napolnjenem injekcijskem peresniku, kar ustreza 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato je treba bolniku/negovalcu naročiti, naj zdravniku pove, če ima kakršne koli znane alergije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Živih cepiv se ne sme dajati sočasno z zdravilom Yesintek.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

V analizi populacijske farmakokinetike na podlagi študij faze 3 so raziskovali vpliv zdravil, ki jih najpogosteje sočasno uporabljamo pri bolnikih s psoriazo (vključno s paracetamolom, ibuprofenom, acetilsalicilno kislino, metforminom, atorvastatinom in levotiroksinom), na farmakokinetiko ustekinumaba. Znakov medsebojnih delovanj z omenjenimi zdravili pri njihovi sočasni uporabi niso našli. Osnova za to analizo je bila, da so najmanj 100 bolnikov (> 5% preučevane populacije) sočasno zdravili z omenjenimi zdravili najmanj 90% trajanja študije. Sočasna uporaba MTX, NSAID, 6-merkaptopurina, azatioprina in peroralnih kortikosteroidov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom ali predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF α pri bolnikih s psoriatičnim artritisom ali Crohnovo boleznijo ali predhodna izpostavljenost biološkima zdravilom (zaviralcem TNF α in/ali vedolizumabu) pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni vplivala na farmakokinetiko ustekinumaba. Rezultati študij *in vitro* ne kažejo potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo substrate encima citokrom P450 (glejte poglavje 5.2).

V študijah psoriaze varnosti in učinkovitosti ustekinumaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili ali fototerapijo, še niso ovrednotili. V študijah psoriatičnega artritisa sočasna uporaba MTX ni vplivala na varnost in učinkovitost zdravila ustekinumab. V študijah Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa sočasna uporaba imunosupresivov ali kortikosteroidov ni vplivala na varnost in učinkovitost ustekinumaba (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 15 tednov po njem uporabljati učinkovito in varno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatki iz zmerne števila prospektivno zbranih nosečnosti, pri katerih so bile ženske izpostavljene ustekinumabu, z znanim izidom nosečnosti, vključno z več kot 450 nosečnostmi, pri katerih so bile ženske izpostavljene v prvem trimesečju, ne kažejo na povečano tveganje za resne prirojene malformacije pri novorojenčkih.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Vendar je kliničnih izkušenj malo. Kot varnostni ukrep se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Yesintek.

Ustekinumab prehaja skozi posteljico in so ga zaznali v serumu dojenčkov, rojenih bolnicam, ki so prejemale ustekinumab med nosečnostjo. Klinični pomen tega ni znan, je pa pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, tveganje za okužbe po rojstvu lahko povečano.

Dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni ustekinumabu, ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi (kot je cepivo BCG) v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu oziroma dokler so serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku zaznavne (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka, je o zgodnejšem cepljenju z živimi cepivi mogoče razmisliti v primeru, ko serumske koncentracije ustekinumaba pri dojenčku niso zaznavne.

Dojenje

Omejeni podatki, objavljeni v literaturi, kažejo, da se ustekinumab pri človeku izloča v materino mleko v zelo majhni količini. Ni znano, ali se ustekinumab sistemsko absorbira po zaužitju. Zaradi morebitnih neželenih učinkov ustekinumaba pri dojenčkih se je treba odločiti, ali naj mati med zdravljenjem in do 15 tednov po njem preneha dojit ali naj se raje preneha zdraviti z zdravilom Yesintek, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Yesintek za mater.

Plodnost

Vpliva ustekinumaba na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka (> 5%) v nadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa z ustekinumabom pri odraslih sta bila nazofaringitis in glavobol. Večina neželenih učinkov je bila zmernih in zaradi njih ni bila potrebna prekinitve zdravljenja v študiji. Najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri uporabi ustekinumaba, je huda preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilakso (glejte poglavje 4.4). Celokupni varnostni profil je bil pri bolnikih s psoriazjo, psoriatičnim artritismom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom podoben.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni podatki o varnosti zdravila temeljijo na stopnjah izpostavljenosti ustekinumabu v 14 študijah faze 2 in 3 pri 6710 odraslih bolnikih (4135 bolnikih s psoriazjo in/ali psoriatičnim artritismom, 1749 bolnikih s Crohnovo boleznijo in 826 bolnikih z ulceroznim kolitisom). Vključeni so tudi bolniki s psoriazjo, psoriatičnim artritismom, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom, ki so bili v nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij izpostavljeni zdravilu ustekinumabu najmanj 6 mesecev (4577 bolnikov) ali najmanj 1 leto (3648 bolnikov). 2194 bolnikov s psoriazjo, Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom je bilo izpostavljenih najmanj 4 leta, medtem ko je bilo 1148 bolnikov s psoriazjo ali Crohnovo boleznijo izpostavljenih vsaj 5 let.

V Preglednici 1 je podan seznam neželenih učinkov iz kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri odraslih ter neželenih učinkov, poročenih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti z upoštevanjem naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

MedRA Organski sistem	Pogostnost: neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, sinusitis Občasni: celulitis, okužbe zob, herpes zoster, okužbe spodnjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal, vulvovaginalne glivične okužbe,
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem, koprivnico) Redki: hude preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo in angioedemom)
Psihiatrične motnje	Občasni: depresija
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol Občasni: paraliza obraznega živca
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: bolečine v ustih in žrelu Občasni: oteklost nosne sluznice Redki: alergijski alveolitis, eozinofilna pljučnica Zelo redki: organizirajoča pljučnica*
Bolezni prebavil	Pogosti: driska, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: pruritus Občasni: pustularna psoriaza, luščenje kože, akne Redki: eksfoliativni dermatitis, preobčutljivostni vaskulitis Zelo redki: bulozni pemfigoid, kožni eritematozni lupus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya Zelo redki: lupusu podoben sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti: utrujenost, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja Občasni: reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, hematonom, otrdelostjo tkiva, otekanjem in srbenjem), astenija

* glejte poglavje 4.4 Sistemske in dihalne preobčutljivostne reakcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih s psoriazo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom so bile pogostnosti okužb in resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, podobne kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V s placebom nadzorovanem obdobju teh kliničnih študij je bila pogostnost okužb 1,36 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, oziroma 1,34 pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Resne okužbe so se pojavljale s pogostnostjo 0,03 na bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (30 resnih okužb na 930 bolnikov-let spremljanja), in s pogostnostjo 0,03 pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 resnih okužb na 434 bolnikov-let spremljanja) (glejte poglavje 4.4).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 227 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. Pogostnost okužb je bila 0,85 na bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljen z ustekinumabom, pogostnost resnih okužb pa je znašala 0,02 na bolnikov-let spremljanja tudi za bolnike, zdravljen z ustekinumabom (289 resnih okužb na 15 227 bolnikov-let spremljanja) in med poročanimi resnimi okužbami so bili pljučnica, analni absces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis in virusne okužbe.

Pri bolnikih z latentno tuberkulozo, ki so bili sočasno zdravljeni z izoniazidom, se v kliničnih študijah ni pojavila tuberkuloza.

Malignomi

V obdobju s placebom nadzorovanih, kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa je znašala incidenca malignomov z izjemo nemelanomskega kožnega raka 0,11 na 100 bolnikov-let spremljanja pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom (1 bolnik na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,23 za bolnike, ki so prejeli placebo (1 bolnik na 434 bolnikov-let spremljanja). Incidenca nemelanomskega kožnega raka je znašala 0,43 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom (4 bolniki na 929 bolnikov-let spremljanja), v primerjavi z 0,46 za bolnike, ki so prejeli placebo (2 bolnika na 433 bolnikov-let spremljanja).

V nadzorovanih in nenadzorovanih obdobjih kliničnih študij psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa pri 6710 bolnikih, izpostavljenih ustekinumabu 15 205 bolnikov-let, je bila mediana časa spremljanja 1,2 leta; 1,7 leta za študije psoriatičnih bolezni, 0,6 let za študije Crohnove bolezni in 2,3 leta za študije ulceroznega kolitisa. O malignomu, z izjemo nemelanomskega kožnega raka, so poročali pri 76 bolnikih na 15 205 bolnikov-let spremljanja (incidenca 0,50 na 100 bolnikov-let spremljanja za bolnike, zdravljene z ustekinumabom). Pogostnost malignomov, poročanih pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bila podobna pričakovani pogostnosti v splošni populaciji (standardiziran količnik incidence = 0,94 [95% interval zaupanja: 0,73; 1,18], prilagojen za starost, spol in raso). Najpogostejše opaženi malignomi, razen nemelanomskega kožnega raka, so bili rak prostate, melanom, kolorektalni rak in rak dojke. Pogostnost nemelanomskega kožnega raka za bolnike, zdravljene z ustekinumabom, je bila 0,46 na 100 bolnikov-let spremljanja (69 bolnikov na 15 165 bolnikov-let spremljanja). Delež bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom proti ploščatoceličnim karcinomom kože (3:1) je primerljiv pričakovanemu deležu v splošni populaciji (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivostne reakcije

V kontroliranih obdobjih kliničnih študij ustekinumaba pri psoriazi in psoriatičnem artritisu so izpuščaji in urtikarijo opazili pri < 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom dajali enkratne intravenske odmerke do 6 mg/kg, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter jim takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkina. Oznaka ATC: L04AC05

Yesintek je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>.

Mehanizem delovanja

Ustekinumab je popolnoma človeško monoklonsko protitelo IgG1 κ , ki se specifično veže na skupno podenoto proteina p40 človeških citokinov interlevkina IL-12 in IL-23. Ustekinumab zavira bioaktivnost človeškega IL-12 in IL-23 tako, da preprečuje vezavo p40 na receptorski protein IL-12Rb1, izražen na površini imunskih celic. Ustekinumab se ne more vezati na IL-12 ali IL-23, ki je že

vezan na receptorje na površini celic IL-12Rb1. Zato ni verjetno, da bi ustekinumab prispeval k citotoksičnosti celic z receptorji IL-12 in/ali IL-23, ki jo posreduje komplement ali protitelesa. IL-12 in IL-23 so heterodimerni citokini, ki jih izločajo celice z aktiviranim antigenom, kot so makrofagi in dendritične celice, oba citokina pa sodelujeta pri imunskih funkcijah; IL-12 stimulira naravne celice ubijalke (NK) in poganja diferenciacijo CD4⁺ T celic proti fenotipu T pomagalk 1 (Th1), IL-23 inducira pot T pomagalk 17 (Th17). Vendar pa je nenormalna regulacija IL-12 in IL-23 povezana z imunsko posredovanimi boleznimi, kot so luskavica, psoriatični artritis in Crohnova bolezen.

Ustekinumab lahko z vezavo na podenoto p40 IL-12 in IL-23 in prekinitvijo poti citokinov Th1 in Th17, bistvenih pri patologiji psoriaze, psoriatičnega artritisa, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, spodbudi klinične učinke pri vseh boleznih.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, je zdravljenje z ustekinumabom med indukcijsko fazo zmanjšalo prisotnost vnetnih markerjev, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in fekalnim kalprotektinom, kar se je ohranilo skozi celotno vzdrževalno fazo. CRP so spremljali med podaljšanjem študije, zmanjšanje, ki so ga opazili med vzdrževalno fazo, pa se je v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Imunizacija

Med dolgotrajnim podaljšanjem 2. študije psoriaze pri odraslih (PHOENIX 2) je bil imunski odziv (pri bolnikih, ki so se zdravili z ustekinumab vsaj 3,5 let) tako na pnevmokokne polisaharide kot na cepivo proti tetanusu podoben kot v kontrolni skupini bolnikov s psoriaro, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja. Deleža odraslih bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka proti-pneumokoknih in proti-tetanusnih protiteles, sta bila v skupini, ki je prejela zdravilo ustekinumab in kontrolni skupini, podobna.

Klinična učinkovitost

Psoriaro s plaki (odrasli bolniki)

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenili pri 1996 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, ki so bili kandidati za fototerapijo ali sistemsko terapijo. Dodatno so učinkovitost ustekinumaba in etanercepta primerjali v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro s plaki, ki se na zdravljenje s ciklosporinom, MTX ali PUVA niso odzvali v zadostni meri, ga niso prenašali ali je bilo le-to kontraindicirano.

V 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) so ovrednotili podatke za 766 bolnikov. 53% teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli 45 mg ali 90 mg odmerkov v 0. in 4. tednu, potem pa so prejeli enak odmerek na 12 tednov. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. in 4. tednu, so prešli na prejemanje ustekinumaba (v odmerku bodisi 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu, potem pa so odmerke prejeli na 12 tednov. Bolnike, ki so jih prvotno naključno uvrstili v skupino za prejemanje ustekinumaba in so dosegli odziv PASI 75 (tj. indeks jakosti psoriaze in telesne površine, prizadete s psoriaro - Psoriasis Area and Severity Index) (kar pomeni izboljšanje indeksa PASI za najmanj 75% glede na začetne vrednosti) tako v 28. kot v 40. tednu, so kasneje ponovno naključno razvrstili, bodisi v skupino za prejemanje ustekinumaba na 12 tednov ali pa v skupino za prejemanje placeba (tj. prenehanje zdravljenja). Bolnikom, ki so jih kasneje naključno uvrstili v skupino za prejemanje placeba v 40. tednu, so potem ponovno uvedli ustekinumab v prvotni shemi odmerjanja, če so pri njih opazili najmanj 50% upad izboljšanja indeksa PASI, doseženega v 40. tednu. Vse bolnike so spremljali do 76 tednov po prvem prejemu preučevanega zdravila.

V 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2) so ovrednotili 1230 bolnikov. 61% teh bolnikov se bodisi ni odzvalo na drugo sistemsko zdravljenje, ga niso prenašali ali pa so imeli kontraindikacije zanj. Bolniki, ki so bili naključno uvrščeni v skupino za prejemanje ustekinumaba, so prejeli odmerek 45 mg ali 90 mg v 0. ali 4. tednu, potem pa še dodatni odmerek v 16. tednu. Bolniki, ki so bili najprej naključno uvrščeni v skupino za prejemanje placeba v 0. ali 4. tednu, pa so prešli v skupino za prejemanje ustekinumaba (bodisi v odmerku 45 mg ali 90 mg) v 12. in 16. tednu. Vse bolnike so

spremljali do 52 tednov po prvem prejemu proučevanega zdravila.

V 3. študiji psoriaze (ACCEPT) so ocenjevali 903 bolnike z zmerno do hudo psoriaro, ki se na druge sistemske terapije niso odzvali v zadostni meri, jih niso prenašali ali so bile le-te kontraindicirane. Primerjali so učinkovitost in varnost ustekinumaba in etanercepta. Bolnike so naključno razvrstili v skupine, v katerih so v 12 tedenskem, z učinkovino nadzorovanem delu študije prejeli etanercept (50 mg dvakrat na teden), 45 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu ali 90 mg ustekinumaba v 0. in 4. tednu.

V 1. in 2. študiji psoriaze so bile začetne značilnosti bolezni na splošno enake pri vseh terapevtskih skupinah. Mediana vrednost indeksa PASI na začetku študije je bila od 17 do 18, mediana vrednost ocene prizadete telesne površine (Body Surface Area-BSA) na začetku študije je bila ≥ 20 , mediana vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index - DLQI) se je gibala v razponu od 10 do 12. Približno ena tretjina preiskovancev v 1. študiji psoriaze in ena četrtna preiskovancev v 2. študiji psoriaze je imela psoriatični artritis (Psoriatic Arthritis-PsA). Značilnosti bolezni so bile podobne tudi v 3. študiji psoriaze.

Primarni končni rezultat v teh študijah je bil delež bolnikov, ki so od začetka študije do 12. tedna dosegli odziv PASI 75 (glejte Preglednici 2 in 3).

Preglednica 2: Povzetek rezultatov kliničnega odziva v 1. študiji psoriaze (PHOENIX 1) in v 2. študiji psoriaze (PHOENIX 2)

	12. teden 2 odmerka (v tednu 0 in 4)			28. teden 3 odmerki (v tednih 0, 4 in 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	255	255	256	250	243
odziv PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
odziv PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
odziv PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
število bolnikov z maso > 100 kg	89	87	92	86	90
odziv PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
2. študija psoriaze					
število naključno razvrščenih bolnikov	410	409	411	397	400
odziv PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
odziv PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
odziv PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
odziv PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
število bolnikov z maso > 100 kg	120	112	121	110	119
odziv PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

a $p < 0,001$ za odmerek 45 mg ali 90 mg ustekinumaba v primerjavi s placebom (PBO).

b PGA = zdravnikova splošna ocena (Physician Global Assessment)

Preglednica 3 Povzetek rezultatov kliničnega odziva po 12 tednih v 3. študiji psoriaze (ACCEPT)

	3. študija psoriaze
--	---------------------

	etanercept 24 odmerkov (50 mg dvakrat na teden)	ustekinumab 2 odmerka (teden 0 in 4)	
		45 mg	90 mg
število randomiziranih bolnikov	347	209	347
odziv PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
odziv PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA pri bolnikih brez sprememb ali z minimalnimi spremembami N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
število bolnikov z maso ≤ 100 kg	251	151	244
odziv PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
število bolnikov z maso > 100 kg	96	58	103
odziv PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^A p < 0,001 za ustekinumab v odmerku 45 mg ali 90 mg v primerjavi z etanerceptom.

^B p = 0,012 za ustekinumab v odmerku 45 mg v primerjavi z etanerceptom.

V 1. študiji psoriaze je bilo ohranjanje PASI 75 bistveno boljše pri neprekinjenem zdravljenju kot pri prenehanju zdravljenja ($p < 0,001$). Pri vseh odmerkih ustekinumaba so dobili podobne rezultate. Po enem letu (52. teden) je 89% bolnikov, ki so bili ponovno naključno razvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, pokazalo odziv PASI 75, v primerjavi s 63% bolnikov, ki so bili ponovno naključno razvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja) ($p < 0,001$). Po 18. mesecih (76. teden) je imelo 84% bolnikov, ki so bili ponovno naključno uvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75, v primerjavi z 19% bolnikov, ki so bili ponovno naključno razvrščeni v skupino za prejetje placeba (prenehanje zdravljenja). V tretjem letu (148. teden), je imelo 82% bolnikov, ki so bili ponovno naključno razvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75. V petem letu (244. teden) je imelo 80% bolnikov, ki so bili ponovno naključno razvrščeni v skupino za vzdrževalno zdravljenje, odziv PASI 75.

85% bolnikov, ki so bili po prvotnem prejetju ustekinumaba naključno razvrščeni v skupino za prejetje placeba, po $\geq 50\%$ upadu izboljšanja indeksa PASI pa so jim ponovno uvedli prvotno shemo zdravljenja z ustekinumabom, je v 12 tednih po ponovni uvedbi zdravljenja doseglo odziv PASI 75.

V 1. študiji psoriaze so v 2. in 12. tednu dokazali bistveno izboljšanje DLQI glede na začetek študije v vseh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. Izboljšanje je bilo dokazano tudi v 28. tednu. Podobna statistično značilna izboljšanja so dokazali v 2. študiji psoriaze v 4. in 12. tednu, trajala pa so tudi v 24. tednu. V 1. študiji psoriaze so bila tudi izboljšanja psoriaze na nohtih (indeks jakosti psoriaze na nohtih - Nail Psoriasis Severity Index), skupni oceni telesnega in duševnega stanja z vprašalnikom SF-36 in vizualni analogni lestvici (Visual Analogue Scale - VAS) statistično značilna v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom v primerjavi s placebom. V 2. študiji psoriaze sta bila tudi rezultata Bolnišnične lestvice tesnobe in depresije (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) in vprašalnika o delovnih omejitvah (WLQ - Work Limitations Questionnaire) v obeh terapevtskih skupinah z ustekinumabom bistveno izboljšana v primerjavi s placebom.

Psoriatični artritis (PsA) (odrasli bolniki)

Dokazano je, da ustekinumab izboljšuje znake in simptome, telesno zmogljivost in z zdravjem povezano kakovost življenja ter upočasni napredovanje perifernih sprememb sklepov pri odraslih bolnikih z aktivnim PsA.

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali pri 927 bolnikih z aktivnim PsA (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 5 občutljivih sklepov) v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah, ki so prejeli tudi nesteroidna protivnetna (NSAID) ali protirevmatična (DMARD) zdravila. Bolniki v teh preskušanjih so imeli PsA diagnosticiran že najmanj 6 mesecev. Vključeni so bili bolniki z vsemi podtipi PsA, vključno poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev (39%), spondilitisom s perifernim artritisom (28%), asimetričnim perifernim artritisom (21%), distalnimi interfalangealnimi zapleti (12%) in artritisom mutilansom (0,5%). Več kot 70% in 40% bolnikov v

obeh študijah je imelo entezitis oziroma daktilitis na začetku zdravljenja. Bolnike so randomizirali na subkutano prejetje ustekinumaba v odmerkih po 45 mg, 90 mg ali placebo v tednu 0 in 4 in nato na vsakih 12 tednov. Približno 50% bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki MTX (≤ 25 mg/teden).

Približno 80% bolnikov iz 1. študije PsA (PSUMMIT 1) in 86% bolnikov iz 2. študije PsA (PSUMMIT 2) je bilo že zdravljenih z DMARDs. V 1. študiji predhodno zdravljenje z zaviralcem tumorske nekroze (TNF-anti-tumour necrosis factor) α ni bilo dovoljeno. V 2. študiji je bila večina (58%, $n = 180$) bolnikov že zdravljenih z enim ali več zaviralci TNF α , 70% teh bolnikov je zdravljenje zaradi pomankanja učinkovitosti ali intolerance prekinilo.

Znaki in simptomi

Po 24 tednih zdravljenja je bil ustekinumab po kriterijih aktivnosti bolezni bistveno učinkovitejši kot placebo. Primarni končni rezultat je bil delež bolnikov, ki so po 24. tednih dosegli odziv 20 po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR - American College of Rheumatology criteria). Ključni izsledki o učinkovitosti so prikazani v Preglednici 4 spodaj.

Preglednica 4 Število bolnikov, ki so v 1. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT I) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PSUMMIT II) po 24 tednih dosegli klinični odziv

	1. študija psoriatičnega artritisa			2. študija psoriatičnega artritisa		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Število randomiziranih bolnikov	206	205	204	104	103	105
odziv ACR 20 N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
odziv ACR 50 N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
odziv ACR 70 N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	146	145	149	80	80	81
odziv PASI 75 N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
odziv PASI 90 N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
sestavljen odziv PASI 75 in ACR 20 N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Število bolnikov z maso ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
odziv ACR 20 N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	105	105	111	54	58	57
odziv PASI 75 N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Število bolnikov z maso > 100 kg	52	52	50	30	29	31
odziv ACR 20 N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA ^d	41	40	38	26	22	24
odziv PASI 75 N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a. $p < 0,001$

b. $p < 0,05$

c. $p = \text{NS}$

- d. Število bolnikov z $\geq 3\%$ BSA (Body Surface Area; ocena prizadete telesne površine) na začetku zdravljenja

Odzivi ACR 20, 50 in 70 so se izboljševali ali se ohranili do 52. tedna (1. in 2. študija PsA) in do 100. tedna (1. študija PsA). V 1. študiji PsA je v 100. tednu odziv ACR 20 doseglo 57% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 64% bolnikov, ki so prejeli 90 mg. V 2. študiji PsA je v 52. tednu odziv ACR 20 doseglo 47% bolnikov, ki so prejeli 45 mg in 48% bolnikov, ki so prejeli 90 mg.

Tudi delež bolnikov, ki so dosegli odziv po modificiranih merilih odziva na zdravljenje psoriatičnega artritisa (PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), je bil po 24 tednih značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Odzivi PsARC so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Večjemu deležu bolnikov s spondilitisom s perifernim artritisom je zdravljenje z ustekinumabom izboljšalo oceno po Bathovem indeksu aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI-Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) za 50% in 70% v primerjavi s placebom po 24 tednih.

Odzivi v skupinah bolnikov, ki so prejemale ustekinumab so bili podobni odzivu pri bolnikih, ki so/niso prejeli MTX sočasno in so se ohranili do 52. in do 100. tedna. Bolniki, ki so že bili zdravljeni z zaviralci TNF α in so prejeli ustekinumab so po 24 tednih zdravljenja dosegli večji odziv v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (odziv ACR 20 v 24. tednu za 45 mg in 90 mg je bil 37% in 34%, v primerjavi s 15% pri placebo; $p < 0,05$). Odzivi so se ohranili do 52. tedna.

Pri bolnikih z entezitisom in/ali daktilitisom na začetku zdravljenja z ustekinumabom so v 1. študiji PsA po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Tudi v 2. študiji PsA so v skupini, ki je prejela 90 mg ustekinumaba, po 24 tednih zdravljenja opazili pomembno izboljšanje ocene entezitisa (razlika ni bila statistično značilna) in boljšo oceno daktilitisa v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Izboljšanje ocene entezitisa in daktilitisa se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

Radiografski odziv

Strukturne spremembe dlani in stopal so bile izražene kot spremembe celokupne ocene po metodi Heijde-Sharp (rezultat vdH-S), modificirane za PsA z dodatkom distalnih interfalangealnih sklepov dlani v primerjavi z začetno vrednostjo. Izvedena je bila vnaprej določena analiza, sestavljena iz podatkov 927 bolnikov iz 1. in 2. študije PsA. Uporaba ustekinumaba statistično značilno zmanjša hitrost napredovanja strukturnih sprememb v primerjavi s placebom v 24. tednu, merjeno s spremembo celokupne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S (v skupini s placebom je znašala povprečna vrednost $\pm$ SD $0,97 \pm 3,85$, v primerjavi z $0,40 \pm 2,11$ in $0,39 \pm 2,40$ za skupini, ki sta prejeli 45 mg ($p < 0,05$) oziroma 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba). Ta učinek se je pokazal v 1. študiji PsA. Ohranil se je do 52. tedna (sestavljena analiza) in do 100. tedna (1. PsA študija), ne glede na sočasno uporabo z MTX.

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

Telesna zmogljivost se je po oceni vprašalnika o oceni zdravstvenega stanja (HAQ-DI-Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) pomembno izboljšala po 24 tednih zdravljenja z ustekinumabom. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno, $\geq 0,3$ izboljšanje izhodiščne ocene HAQ-DI, je bil značilno večji v skupini, ki je prejela ustekinumab v primerjavi s placebom. Izboljšanje od izhodiščne ocene HAQ-DI se je ohranilo do 52. in do 100. tedna.

V skupini, ki je prejela ustekinumab, je bila po 24 tednih zdravljenja pomembno izboljšana tudi ocena dermatološkega indeksa kakovosti življenja (Dermatology Life Quality Index – DLQI), ki se je ohranila do 52. in do 100. tedna. V 2. študiji PsA so v skupini, ki je 24 tednov prejela ustekinumab, dokazali značilno izboljšanje funkcijske ocene zdravljenja kronične bolezni - utrujenosti (FACIT-FFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Tudi delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje utrujenosti (4 točke po FACIT-F), je bil pomembno večji v skupini z ustekinumabom. Izboljšanje v FACIT-F se je ohranilo do 52. tedna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z juvenilnim idiopatskim artritisom. Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva.

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost ustekinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študijah pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450). Klinični razvojni program je bil sestavljen iz dveh 8-tedenskih študij intravenske indukcije zdravila (UNITI-1 in UNITI-2), ki jima je sledila 44-tedenska randomizirana študija odtegnitve zdravljenja in vzdrževanja odgovora pri subkutanem odmerjanju (IM-UNITI), kar skupaj predstavlja 52 tednov zdravljenja.

V študiji indukcije UNITI-1 in UNITI-2 so vključili 1409 bolnikov (UNITI-1 $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Primarni cilj obeh študij indukcije je bil delež bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po 6 tednih (klinični odziv je definiran kot zmanjšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk). V obeh študijah so podatke o učinkovitosti zbirali in analizirali v 8. tednu. Dovoljeno je bilo sočasno odmerjanje peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev, aminosalicilatov in antibiotikov in 75% bolnikov je nadaljevalo s sočasnim prejetjem vsaj enega od teh zdravil. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani in so v tednu 0 prejeli enkratni intravenski odmerek približno 6 mg/kg ustekinumaba glede na telesno maso (glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje), fiksni odmerek 130 mg ustekinumaba ali placebo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α ni bilo uspešno ali pa ga niso prenašali. Pri približno 48% bolnikov je bilo neuspešno 1 predhodno zdravljenje z zaviralci TNF α in pri 52% 2 ali 3 predhodna zdravljenja z zaviralci TNF α . Pri 29,1% bolnikov v tej študiji je bil začetni odziv na zdravljenje z zaviralci TNF α nezadosten (primarno neodzivni bolniki), 69,4% bolnikov se je sprva odzvalo, a so odziv izgubili (sekundarno neodzivni bolniki), 36,4% bolnikov pa zdravljenja ni prenašalo.

Pri bolnikih v študiji UNITI-2 je bilo neuspešno najmanj eno konvencionalno zdravljenje (vključno s kortikosteroidi ali imunomodulatorji) in se še niso zdravili z zaviralci TNF α (68,6%) ali pa so se zdravili z zaviralci TNF α in se na zdravljenje niso odzvali (31,4%).

V študijah UNITI-1 in UNITI-2 je v skupini, ki je prejela ustekinumab, statistično značilno večji delež bolnikov dosegel klinični odziv in remisijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (Preglednica 5). Razlika v deležu kliničnih odzivov in remisij je bila pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, statistično značilna že v 3. tednu in se je povečevala do 8. tedna. V obeh indukcijskih študijah je bila učinkovitost boljša in odziv dolgotrajnejši v skupini, ki je prejela odmerek glede na telesno maso, kot v skupini, ki je prejela odmerek 130 mg, zato je odmerek glede na telesno maso priporočen intravenski indukcijski odmerek.

Preglednica 5 : *Indukcija kliničnega odziva in klinične remisije v študijah UNITI-1 in UNITI-2*

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Priporočeni odmerek ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Priporočeni odmerek ustekinumaba N = 209
Klinična remisija, 8. teden	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 6. teden	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinični odziv (100 točk), 8. teden	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 3. teden	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Klinični odziv (70 točk), 6. teden	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinična remisija je bila definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

Klinični odziv (70 točk) je bil definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 70 točk.

* Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .

** Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje.

^a p < 0,001

^b p < 0,01

V študijo, ki je ocenjevala vzdrževalno obdobje zdravljenja (IM-UNITI), je bilo vključenih 388 bolnikov, ki so v študijah UNITI-1 in UNITI-2 dosegli klinični odziv na ustekinumab (izboljšanje indeksa CDAI za vsaj 100 točk) po 8 tednih.

Bolniki so bili randomizirani v skupine, v katerih so 44 tednov prejeli subkutani vzdrževalni odmerek 90 mg ustekinumaba na 8 tednov, 90 mg ustekinumaba na 12 tednov ali placebo (za priporočeno vzdrževalno odmerjanje glejte poglavje 4.2).

Po 44 tednih so bili deleži bolnikov, ki so vzdrževali klinično remisijo in odziv na zdravljenje, statistično značilno večji v skupinah, ki sta prejeli ustekinumab, v primerjavi s placebom (glejte Preglednico 6).

Preglednica 6: *Vzdrževanje kliničnega odziva in klinične remisije v študiji IM-UNITI (44 tednov; 52 tednov od indukcijskega odmerka)*

	placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba na 8 tednov N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba na 12 tednov N = 129 [†]
Klinična remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinični odziv	44%	59% ^b	58% ^b
Klinična remisija brez kortikosteroidov	30%	47% ^a	43% ^c
Klinična remisija pri bolnikih: v remisiji ob začetku vzdrževalnega zdravljenja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
ki so vstopili iz študije CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
ki se še niso zdravili z zaviralci TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
ki so vstopili iz študije CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinična remisija je definirana kot CDAI < 150; Klinični odziv je definiran kot zmanjšanje CDAI za vsaj 100 točk ali pa, da je dosegel klinično remisijo.

* V skupini, ki je prejela placebo so bili bolniki, ki so dosegli klinični odziv na ustekinumab in so bili randomizirani, da ob začetku vzdrževalnega obdobja prejmejo placebo.

- † Bolniki, ki so ob vključitvi dosegli klinični odziv na ustekinumab v vrednosti 100 točk.
- ‡ Bolniki, ki se niso odzvali na konvencionalno zdravljenje, vendar so se odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α .
- § Bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF α ali zdravljenja z zaviralci TNF α niso prenašali.
- a $p < 0,01$
- b $p < 0,05$
- c nominalno statistično značilno ($p < 0,05$)

V študiji IM-UNITI pri odmerjanju ustekinumaba na 12 tednov 29 od 129 bolnikov ni vzdrževalo odziva in so lahko prešli na odmerjanje na 8 tednov. Izguba odziva je bila definirana kot vrednost indeksa CDAI ≥ 220 točk in izboljšanje indeksa CDAI za ≥ 100 točk glede na izhodiščno vrednost. Pri 41,4% teh bolnikov je bila klinična remisija dosežena 16 tednov po prilagoditvi odmerjanja.

Bolnike, ki po 8 tednih indukcije v študijah UNITI-1 in UNITI-2 niso dosegli kliničnega odziva (476 bolnikov), so vključili v ne-randomizirani del vzdrževalne študije (IM-UNITI) in so prejeli 90 mg ustekinumaba subkutano. Po 8 tednih je 50,5% doseglo klinični odziv in nadaljevalo z vzdrževalnim odmerjanjem na 8 tednov. Med bolniki, ki so nadaljevali z vzdrževalnim odmerjanjem, jih je večina vzdrževala odziv na zdravljenje (68,1%) oz. so dosegli remisijo (50,2%) v 44. tednu. Deleži so bili podobni kot pri bolnikih, ki so se odzvali na indukcijski odmerek ustekinumaba.

Med 131 bolniki, ki so se odzvali na indukcijo z ustekinumabom in so bili na začetki vzdrževalne študije randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, jih je 51 izgubilo odziv na zdravljenje in so prešli na subkutano odmerjanje 90 mg ustekinumaba na 8 tednov. Pri večini bolnikov se je to zgodilo v obdobju 24 tednov po indukcijski infuziji ustekinumaba. Med temi 51 bolniki jih je 16 tednov po prejemu prvega subkutanega odmerka ustekinumaba 70,6% doseglo klinični odziv in 39,2% klinično remisijo.

V zdravljenje v okviru podaljšane študije so bili vključeni bolniki, ki so zaključili 44 tedensko zdravljenje v študiji IM-UNITI. Med 567 bolniki, ki so bili vključeni v podaljšano študijo in prejeli zdravljenje z ustekinumabom, jih je večina vzdrževala klinično remisijo in odziv na zdravljenje do 252. tedna, kar velja za bolnike z neuspešnim zdravljenjem z zaviralci TNF in za bolnike z neuspešnim konvencionalnim zdravljenjem.

V tej podaljšani študiji s trajanjem zdravljenja do 5 let pri bolnikih s Crohnovo boleznijo niso ugotovili nobenih novih tveganj glede varnosti.

Endoskopija

V podštudiji so ocenjevali endoskopski izgled sluznice pri 252 bolnikih z razpoložljivo endoskopsko oceno aktivnosti bolezni ob izhodišču. Primarni cilj je bila sprememba indeksa SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) glede na izhodiščno vrednost, t.j. skupna ocena 5 ileo-količnih segmentov glede prisotnosti/velikosti razjed; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo razjede; deleža površine sluznice, ki ga predstavljajo druge lezije in prisotnosti/vrste zoženja/strikture. V 8. tednu po enkratnem infuzijskem indukcijskem odmerku je bila sprememba indeksa SES-CD večja v skupini, ki je prejela ustekinumab ($n = 155$, povprečna sprememba = -2,8) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 97$, povprečna sprememba = -0,7, $p = 0,012$).

Bolezen s fistulami

V podskupini bolnikov s fistulami z izcedkom ob izhodišču (8,8%; $n = 26$), je 12/15 (80%) bolnikov, zdravljenih z ustekinumabom, doseglo klinični odziv v obdobju 44 tednov (opredeljen kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča študije indukcijskega zdravljenja v številu fistul z izcedkom) v primerjavi s 5/11 (45,5%) bolnikov, izpostavljenih placebo.

Z zdravjem povezana kakovost življenja

Z zdravjem povezana kakovost življenja so ocenjevali z vprašalniki za oceno vnetnih bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) in SF-36 (Short Form-36). Pri bolnikih, zdravljenih z ustekinumabom, je bilo v študijah UNITI-1 in UNITI-2 po 8 tednih statistično značilno

večje in klinično pomembno izboljšanje po vprašalniku IBDQ in SF-36 povzetek ocene duševnih komponent (SF-36 Mental Component Summary Score); ter SF-36 povzetek ocene telesnih komponent (SF-36 Physical Component Summary Score) v študiji UNITI-2, v primerjavi s placebom. Ta izboljšanja ocen so bila v 44 tednih v študiji IM-UNITI v splošnem bolj vzdrževana pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Izboljšanje v z zdravjem povezani kakovosti življenja se je med nadaljevanjem v glavnem ohranilo do 252. tedna.

Imunogenost

Med zdravljenjem z ustekinumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ustekinumabu, ki so večinoma nevtralizirajoča. Nastanek protiteles proti ustekinumabu povezujejo s povečanim očistkom in zmanjšano učinkovitostjo ustekinumaba, razen pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, pri katerih niso opazili zmanjšane učinkovitosti. Prav tako niso opazili očitne povezave med nastankom protiteles in pojavom reakcije na mestu injiciranja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ustekinumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s Crohnovo boleznijo. Napolnjenega injekcijskega peresnika niso preučevali pri pediatrični populaciji in njegova uporaba pri pediatričnih bolnikih ni priporočljiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih preiskovancih je bila mediana vrednost časa do doseganja največje serumske koncentracije (t_{max}) po enkratni 90 mg subkutani injekciji zdravila 8,5 dni. Mediane vrednosti t_{max} za ustekinumab, po enkratni subkutani injekciji bodisi 45 mg ali 90 mg zdravila, pri bolnikih s psoriarzo so bile podobne kot pri zdravih preiskovancih.

Po enkratni subkutani injekciji je bila absolutna biološka uporabnost ustekinumaba pri bolnikih s psoriarzo ocenjena na 57,2%.

Porazdelitev

Mediana vrednost porazdelitvenega volumna v končni fazi (V_z) po enkratni intravenski injekciji zdravila bolnikom s psoriarzo je bila od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Natančna pot presnove ustekinumaba ni znana.

Izločanje

Mediana vrednost sistemskega očistka (CL) ustekinumaba, pri bolnikih s psoriarzo, po enkratnem intravenskem injiciranju je bila od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Mediana vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) ustekinumaba pri bolnikih s psoriarzo, psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo je znašala približno 3 tedne in se je gibala v razponu od 15 do 32 dni v vseh študijah psoriarze in psoriatičnega artritisa. V analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih s psoriarzo je znašal navidezni očistek zdravila (CL/F) 0,465 l/dan, navidezni porazdelitveni volumen (V/F) pa 15,7 l. Spol ni vplival na CL/F ustekinumaba. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala nagnjenost k večjemu očistku ustekinumaba pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid preiskave na protitelesa proti ustekinumabu.

Linearnost odmerkov

Sistemska izpostavljenost ustekinumabu (C_{max} in AUC) po enkratni intravenski injekciji odmerkov od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ali po enkratni subkutani aplikaciji odmerkov od približno 24 mg do 240 mg pri bolnikih z luskavico, je naraščala približno sorazmerno z odmerkom.

Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja

Krivulje spreminjanja serumske koncentracije ustekinumaba s časom po enkratnem ali večkratnem dajanju subkutane injekcije zdravila so bile na splošno predvidljive. Po dajanju začetnih subkutanih

odmerkov v 0. in 4. tednu in kasnejšem prejemanju odmerkov na 12 tednov so bile serumske koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja, pri bolnikih s psoriazjo, dosežene do 28. tedna. Mediana vrednost najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibala od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) in od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Pri subkutani uporabi ustekinumaba na 12 tednov ni bilo opaznega povečevanja njegove serumske koncentracije s časom.

Bolniki s Crohnovo boleznijo so od 8. tedna po intravenskemu odmerku približno 6 mg/kg ustekinumaba prejeli 90 mg vzdrževalni odmerek ustekinumaba na 8 ali 12 tednov. Koncentracije ustekinumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene pred drugim vzdrževalnim odmerkom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo se je mediana vrednost najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri 90 mg odmerku ustekinumaba gibala od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml (ob injiciranju na 8 tednov) in od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml (ob injiciranju na 12 tednov). Vrednosti najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 8 tednov so bile povezane z večjo stopnjo klinične remisije kot vrednosti po injiciranju 90 mg ustekinumaba na 12 tednov.

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

V analizi populacijske farmakokinetike, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriazjo, so ugotovili, da je med drugimi spremenljivkami, ki vplivajo na očistek ustekinumaba, najpomembnejša telesna masa. Mediana vrednost CL/F pri bolnikih s telesno maso > 100 kg je bila za približno 55% večja kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg, medtem ko je bila mediana vrednost V/F za približno 37% večja pri bolnikih s telesno maso > 100 kg kot pri tistih s telesno maso ≤ 100 kg. Mediana vrednost najnižje serumske koncentracije ustekinumaba pri bolnikih z večjo telesno maso (> 100 kg) v skupini za odmerek 90 mg je bila podobna kot pri bolnikih z manjšo telesno maso (≤ 100 kg) v skupini za prejemanje 45 mg odmerka. Podobne rezultate je pokazala potrditvena populacijska farmakokinetična analiza, kjer so uporabili podatke bolnikov s psoriatičnim artritisom.

Prilagajanje pogostnosti odmerjanja

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so bile glede na podatke na osnovi opazovanj in rezultate analize populacijske farmakokinetike sčasoma koncentracije ustekinumaba v serumu nižje pri randomiziranih preiskovancih, pri katerih je prišlo do izgube odziva na zdravljenje, kot pri tistih preiskovancih, pri katerih ni prišlo do izgube odziva. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo prilagajanje odmerjanja s shemo 90 mg vsakih 12 tednov na shemo 90 mg vsakih 8 tednov povezano z zvišanjem najnižjih koncentracij ustekinumaba in s spremljajočim povečanjem učinkovitosti.

Posebne populacije

Farmakokinetični podatki pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter niso na voljo. Pri starejših bolnikih specifične študije niso bile izvedene.

Farmakokinetika ustekinumaba je bila pri bolnikih s psoriazjo azijskega in ne-azijskega porekla v glavnem primerljiva.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so na variabilnost očistka ustekinumaba vplivali telesna masa, koncentracija serumskih albuminov, spol in status protiteles proti ustekinumabu, telesna masa pa je bila glavna sospremenljivka, ki je vplivala na porazdelitveni volumen. Dodatno so pri bolnikih s Crohnovo boleznijo na očistek ustekinumaba vplivali C-reaktivni protein, status neuspešnosti zdravljenja z zaviralci TNF in rasa (pripadniki azijskega v primerjavi s pripadniki ne-azijskega porekla). Vpliv teh sospremenljivk je bil znotraj ± 20% običajnih ali referenčnih vrednosti posameznega farmakokinetičnega parametra, zato prilagajanje odmerjanja zaradi teh sospremenljivk ni potrebno. Sočasna uporaba imunomodulatorjev ni pomembno vplivala na razpoložljivost ustekinumaba.

V analizi populacijske farmakokinetike ni bilo znakov vpliva tobaka ali alkohola na farmakokinetiko ustekinumaba.

Biološka uporabnost ustekinumaba po dajanju z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom je bila primerljiva.

Uporabe napolnjenega injekcijskega peresnika pri pediatrični populaciji niso preučevali in pri njih ni priporočljiva.

Regulacija encimov CYP450

Študija humanih hepatocitov *in vitro*, v kateri so ocenjevali učinke IL-12 ali IL-23 na regulacijo encimov CYP450, je pokazala, da IL-12 in/ali IL-23 v koncentracijah 10 ng/ml nista vplivala na aktivnost humanih encimov CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ali 3A4; glejte poglavje 4.5).

Izvedli so odprto študijo medsebojnega delovanja z zdravili faze 1, študijo CNTO1275CRD1003, da bi ocenili učinek ustekinumaba na aktivnost encimov citokroma P450 po indukcijskem in vzdrževalnem odmerjanju pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (n = 18). Pri sočasni uporabi z ustekinumabom v odobrenem priporočenem odmerjanju pri bolnikih s Crohnovo boleznijo niso opazili klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti kofeinu (substrat CYP1A2), varfarinu (substrat CYP2C9), omeprazolu (substrat CYP2C19), dekstrometorfanu (substrat CYP2D6) ali midazolamu (substrat CYP3A)(glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na razvoj in sposobnost razmnoževanja, vključno s študijami za ovrednotenje farmakološke varnosti zdravila, ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka (npr. glede toksičnosti za organe). V študijah toksičnosti za razvoj in sposobnost razmnoževanja pri opicah *Cynomolgus* niso opazili niti neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samcih, niti prirojenih anomalij ali toksičnosti za razvoj pri mladičih. Pri miših niso opazili nobenih neželenih učinkov na pokazatelje plodnosti pri samicah pri uporabi analognega protitelesa IL-12/23.

V študijah na živalih so bili odmerki do približno 45-krat večji kot so največji ekvivalentni odmerki namenjeni injiciranju bolnikom s psoriazo. Z omenjenimi odmerki so pri opicah dosegli največje serumske koncentracije, ki so bile več kot 100-krat večje kot pri ljudeh.

Študije kancerogenosti ustekinumaba niso bile opravljene, ker ni ustreznih modelov protiteles brez navzkrižne reaktivnosti na glodalce IL-12/23 p40.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev monohidroklorid monohidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
3 leta
Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
3 leta

Posamezne napolnjene injekcijske peresnike lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C in največ do 30 dni v originalni škatli za zaščito pred svetlobo. Zabeležite datum, ko je bil napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzet iz hladilnika, in datum zavrženja. Datum zavrženja ne sme biti daljši od prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Ko je napolnjen injekcijski peresnik shranjen pri sobni temperaturi (do 30 °C), ga ne smete vrniti v hladilnik. Zavržite napolnjeni injekcijski peresnik, če ga ne porabite v 30 dneh pri shranjevanju pri sobni temperaturi ali do prvotnega datuma izteka roka uporabnosti, kar nastopi prej.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C –8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Če je potrebno, se lahko posamezne napolnjene injekcijske peresnike shranjuje pri sobni temperaturi do 30°C (glejte poglavje 6.3).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina pakiranja

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,5 ml raztopine v 1 ml brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo iz nerjavečega jekla je sestavljena iz napolnjenih komponent peresnika.

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 ml raztopine v 1 ml brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo iz nerjavečega jekla je sestavljena iz napolnjenih komponent peresnika

Zdravilo Yesintek je na voljo v pakiranju po 1 napolnjen injekcijski peresnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku Yesintek ne smete stresati. Raztopino je treba pred subkutanim dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena. Zdravila ne smete uporabiti, če je raztopina obarvana ali motna ali če so prisotni tuji delci. Pred uporabo je treba počakati, da se zdravilo Yesintek segreje na sobno temperaturo (približno pol ure). Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Yesintek ne vsebuje konzervansov, zato neuporabljenega zdravila, ki ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku, ne smete uporabiti. Zdravilo Yesintek je na voljo kot sterilni napolnjeni injekcijski peresnik za enkratno uporabo. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete nikoli ponovno uporabiti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoye Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska D13R20R

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/24/1892/005

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/24/1892/006

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. februar 2025

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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
Indija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (130 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijeva sol EDTA dihidrat, L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80, saharoza, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
130 mg/26 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo! Samo za enkratno uporabo.
Intravenska uporaba po redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI VIALE (130 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za injiciranje
ustekinumab

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po redčenju Ne stresajte.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

130 mg/26 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VIALE(45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, E 433, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

45 mg/0,5 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska D1R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Yesintek 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI VIALE (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 ,
natrijev hidroksid in klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
45 mg/0,5 ml
1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Datum zavržbe, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30°C) za enkratno obdobje največ 30 dni.

Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska D13 R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yesintek 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKUBRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab

2. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

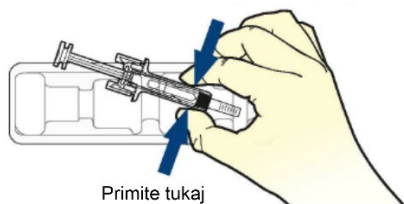
Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

za subkutano uporabo



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (45 mg)**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO (90 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

90 mg/1 ml

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.

za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Datum zavržbe, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30°C) za enkratno obdobje največ 30 dni.

Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska D13 R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yesintek 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab

2. POSTOPEK UPORABE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

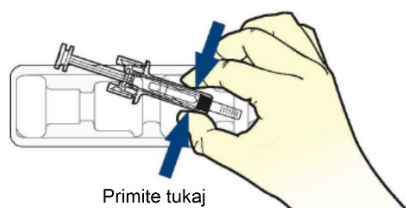
Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

90 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

za subkutano uporabo



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (90 mg)**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 45 mg injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

90 mg/1 mL

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (45 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Saharoza, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
45 mg/0,5 ml
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratni odmerek

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Datum zavrženja, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30°C) za največ 30 dni. Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska D13R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yesintek 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (45 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

45 mg/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (90 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
ustekinumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Saharoza, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80(E 433), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
90 mg/1ml
1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratni odmerek.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Datum zavrženja, če ste zdravilo shranjevali pri sobni temperaturi:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravilo lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30°C) za največ 30 dni. Originalnega datuma izteka roka uporabnosti ne smete preseči.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska D13R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1892/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Yesintek 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA NALEPKI NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (90 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje
ustekinumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

90 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesintek in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Zakaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni - pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg.

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanj.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi **psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli **okužbo ali nenormalne odprtine na koži (fistule)**.
- če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psoriaro, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli **drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezen, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili **injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano, ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.
- če ste **stari 65 let ali več**. Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščičimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opažate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriaro, ki so prejeli zdravilo Yesintek, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezen srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opažate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek ni priporočljivo za otroke s Crohnovo boleznijo ki tehtajo manj kot 40 kg, ker ga pri tej starostni skupini še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam

- ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Yesintek vsebuje natrij

Zdravilo Yesintek vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Preden boste prejeli zdravilo Yesintek, ga je treba redčiti z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z malo soli, se pogovorite z zdravnikom.

Zdravilo Yesintek vsebuje polisorbata 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 10,4 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali z 130 mg/26 ml, kar je enako 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije, zato zdravnika obvestite, če veste, da imate kakršno koli alergijo.

3. Kako vam bodo injicirali zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem Crohnove bolezni.

Zdravilo Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija), ki bo trajala najmanj eno uro. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več

- Zdravnik bo na osnovi vaše telesne mase določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek.

Vaša telesna masa	Odmerek
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po začetnem intravenskem odmerku boste naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek prejeli pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo najmanj 40 kg

- Zdravnik bo na osnovi vaše telesne mase določil priporočeni intravenski infuzijski odmerek.

Vaša telesna masa	Odmerek
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po začetnem intravenskem odmerku boste naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek prejeli z injekcijo pod kožo (subkutana injekcija) 8 tednov kasneje, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Prvi odmerek zdravila Yesintek za zdravljenje Crohnove bolezni vam bo dal zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija).

Če imate kakršna koli vprašanja o injiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če ste pozabili ali zamudili dogovorjeni termin, da bi prejeli zdravilo, se čimprej dogovorite za naslednjega.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Yesintek, redke (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
 - težave pri dihanju ali požiranju,
 - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
 - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.

- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Infuzijske reakcije – Če se zdravite zaradi Crohnove bolezni, boste prvi odmerek zdravila Yesintek prejeli v obliki kapljične infuzije v žilo (intravenska infuzija). Pri nekaterih bolnikih je med infuzijo prišlo do resne alergijske reakcije.

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli ureznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti

- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriaza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo Yesintek 130 mg koncentrat za raztopino za infundiranje boste prejeli v bolnišnici ali kliniki in vam ga ne bo treba shranjevati ali z njim rokovati.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi daljše hudo stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;

- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo hudo stresano;
- če viala ni bila neprodušno zaprta.

Zdravilo Yesintek je namenjeno samo za enkratno uporabo. Razredčeno raztopino za infundiranje ali neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali in brizgi, je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Učinkovina je ustekinumab. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH vrednosti), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Zdravilo Yesintek je bister, brezbarven do svetlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje. Pakirano je v kartonsko škatlo s 30 ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 130 mg ustekinumaba v 26 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoye Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska D13 R20R

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost:

Za zagotavljanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila.

Navodila za redčenje

Zdravilo Yesintek koncentrat za raztopino za infundiranje mora razredčiti in pripraviti zdravstveni delavec v aseptičnih pogojih.

1. Odmerek in potrebno število vial zdravila Yesintek izračunajte na osnovi bolnikove telesne mase (glejte poglavje 4.1, Preglednica 1, Preglednica 2). Ena 26 ml viala zdravila Yesintek vsebuje 130 mg ustekinumaba.
2. Iz 250 ml infuzijske vreče odvezmite volumen 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida, ki ustreza volumnu zdravila Yesintek, ki ga boste dodali (za eno vialo zdravila Yesintek odvezmite in zavržite 26 ml natrijevega klorida, za dve viali 52 ml, za 3 vial 78 ml, za 4 vial 104 ml).
3. Iz vsake vial 26 ml zdravila Yesintek in jih dodajte v infuzijsko vrečo. Končni volumen v infuzijski vreči mora biti 250 ml. Nežno premešajte.
4. Pred odmerjanjem preverite izgled razredčene raztopine. Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje vidne neprozorne ali tuje delce ali če je spremenjene barve.
5. Razredčeno raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od ene ure. Infundiranje je treba zaključiti v dvanajstih urah po redčenju v infuzijski vreči.
6. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim sterilnim, apirogenim filtrom, ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,2 mikrometra).
7. Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje

Če je potrebno, se lahko razredčena raztopina za infundiranje shranjuje pri sobni temperaturi.

Infundiranje je treba zaključiti v 12 urah po redčenju v infuzijski vreči. Ne zamrzujte. Po redčenju ne vračajte v hladilnik.

Navodilo za uporabo

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Yesintek dajal otroku, vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesintek in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Zakaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do hudo aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Yesintek zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in

mladostnikih, starih 6 let in več, ki ne prenašajo fototerapije ali drugega sistemskega zdravljenja, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Yesintek za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali ga jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja, bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi **psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psoriazo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje **psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezen, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili **injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano, ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.

- **če ste stari 65 let ali več.** Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opažate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazom, ki so prejeli zdravilo Yesintek, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opažate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek ni priporočljivo za otroke s psoriazom, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Yesintek vsebuje polisorbat 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi/viali s 45 mg/0,5 ml, kar je enako 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Zato obvestite svojega zdravnika, če veste, da imate vi ali vaš otrok kakršno koli alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več Psoriza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več Psoriza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Yesintek, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Zdravilo Yesintek dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Yesintek lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.

- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Yesintek injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Yesintek injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Yesintek glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yesintek, kot bi smeli

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Yesintek oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Yesintek, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
 - težave pri dihanju ali požiranju,
 - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
 - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli ureznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriaza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Vialo zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi daljše hudo stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo hudo stresano;
- če viala ni bila neprodušno zaprta.

Zdravilo Yesintek je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali in brizgi je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Učinkovina je ustekinumab. Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Zdravilo Yesintek je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje. Pakirana je v škatlo z

2-ml stekleno vialo z 1 odmerkom. Ena viala vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagalo medicinsko ali negovalno osebje. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Yesintek injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirajte zdravilo Yesintek. Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Yesintek ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Vial zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi lahko hudo stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo hudo stresano.

1. Preverite število vial in si vse pripravite:

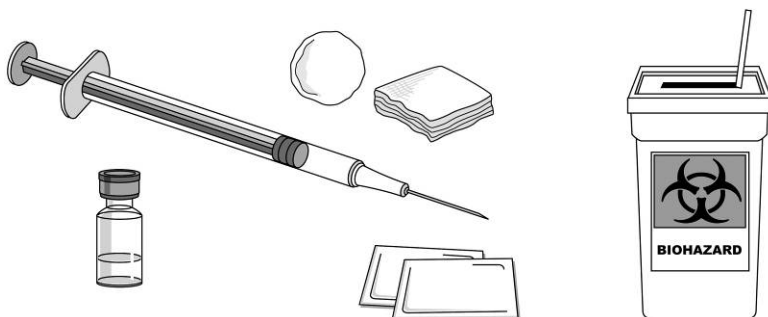
Vialo (viali) vzemite iz hladilnika. Vialo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura).

Prepričajte se:

- da sta število vial in odmerek pravilna.
- Če je vaš odmerek 45 mg ali manjši, boste prejeli eno 45 mg vialo zdravila Yesintek.
- Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dve 45 mg viali zdravila Yesintek. Če imate torej dve 45 mg viali za 90 mg odmerek zdravila, si boste morali dati dve injekciji. Izberite dve različni mesti za injiciranje (na primer eno na desnem stegnu in drugo na levem stegnu) in si dajte injekciji eno za drugo. Za vsako injekcijo morate uporabiti novo iglo in brizgo.
- Viala ne smete uporabiti in jo morate zavreči, če:
- to ni pravo zdravilo;
- mu je potekel rok uporabe;
- je viala poškodovana in tesnilo zlomljeno;
- raztopina v viali ni bistra in brezbarvna do blede rumena;
- je raztopina razbarvana oz. motna in vsebuje tuje delce;
- je raztopina zamrznjena.

Odmerek pri otrocih s pediatrično psoriazo, ki tehtajo manj kot 60 kg, je manjši od 45 mg. Preverite, da imate brizgo ustrezne velikosti, s katero boste iz viala izvlekli potrebno količino (volumen) zdravila za odmerjanje. Če ne veste, koliko zdravila je treba izvleči iz viala ali kakšno brizgo potrebujete, se za dodatna navodila obrnite medicinsko ali negovalno osebje.

Pripravite vse, kar boste potrebovali. Pripomočke, to je brizgo, iglo in antiseptične zložence, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje igel (glejte Sliko 1) položite na čisto površino.



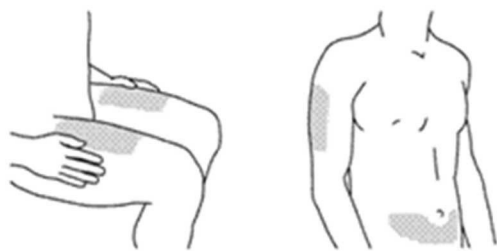
Slika 1

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 2)

- Zdravilo Yesintek dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).

- Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če je mogoče, zdravila ne injicirajte na mesta, ki kažejo znake psoriaze.
- Če vam bo kdo drug dal injekcijo, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



*Pnporočena mesta za injiciranje so označena sivo.

Slika 2

Pripravite mesto injiciranja

- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke.
- Z antiseptičnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se **ne smete** ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila.

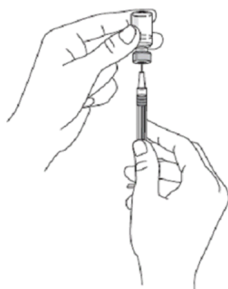
3. Pripravite odmerke:

- Snemite pokrovček z vialo (glejte Sliko 3).
- Zamaška ne odstranite.
- Očistite zamašek z antiseptičnim zložencem.



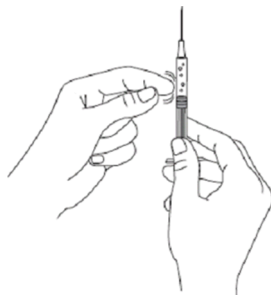
Slika 3

- Vialo položite na ravno površino.
- Vzemite brizgo in snemite pokrovček z igle.
- Pri tem se ne smete dotakniti igle in tudi igla se ne sme ničesar dotakniti.
- Iglo potisnite skozi gumijasti zamašek.
- Vialo in brizgo obrnite tako, da bo viala zgoraj.
- Vlecite bat brizge, da se bo brizga napolnila s količino tekočine, ki vam jo je predpisal zdravnik.
- Pomembno je, da je igla ves čas potopljena v tekočino, da se ne bi v brizgi pojavili mehurčki (glejte Sliko 4).



Slika 4

- Izvlecite iglo iz viala.
- Brizgo držite tako, da bo igla gledala navzgor, in preverite, ali je v brizgi kakšen mehurček.
- Če so v brizgi vidni zračni mehurčki, nežno potrkajte po njej od strani, da bodo zračni mehurčki splavali na vrh (glejte Sliko 5).



Slika 5

- Potem potisnite bat noter, da boste iz brizge iztisnili ves zrak (ampak nič tekočine).
- Brizge ne smete položiti na podlago in morate tudi paziti, da se z iglo ne boste dotaknili ničesar.

4. Injicirajte si odmerke zdravila:

- Nežno stisnite očiščeno kožo s palcem in kazalcem. Pazite, da je ne boste prehudo stiskali.
- Iglo vbodite v kožno gubo.
- S palcem potisnite bat do konca in injicirajte vso tekočino. Bat potiskajte počasi in enakomerno ter pri tem nežno stiskajte kožo v gubo.
- Ko ste bat potisnili do konca, vzemite iglo ven in spustite kožo.

5. Po injiciranju:

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite antiseptični zloženec.
- Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete vato ali gazo.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja. Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite majhen obliž.

6. Odstranjevanje:

- Uporabljene igle in brizge zavržete v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo. Te posode odstranite skladno z lokalnimi predpisi. Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene igle ali brizge ne smete ponovno uporabiti.
- Prazne viala, zložence in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.

Izdelovalec:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoy Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Navodilo za uporabo

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Yesintek dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesintek in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Zakaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do hudohudo aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Yesintek zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let in več, ki ne prenašajo fototerapije ali drugega sistemskega zdravljenja, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Yesintek za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanj.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi **psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psorizo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli **drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezen, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili **injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.

- **če ste stari 65 let ali več.** Lahko ste bolj dovzetni za okužbe. Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazo, ki so prejeli zdravilo Yesintek, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek ni priporočljivo za otroke s psoriazo, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušen z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Yesintek vsebuje polisorbata 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi/viali s 45 mg/0,5

ml, kar je enako 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Zato obvestite svojega zdravnika, če veste, da imate vi ali vaš otrok kakršno koli alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Yesintek, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg, je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Zdravilo Yesintek dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Yesintek lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Yesintek injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Yesintek injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Yesintek glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje'.

zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yesintek, kot bi smeli

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Yesintek oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Yesintek, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
 - težave pri dihanju ali požiranju,
 - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
 - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim

imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriza).

- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega jo morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Viale zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi daljše hudo stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- Po datumu zavržbe, navedenem na škatli, če je bila napolnjena injekcijska brizga shranjena pri sobni temperaturi, t.j. več kot 30 dni pri 30 °C
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo hudo stresano.

Zdravilo Yesintek je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljen zdravilo, ki ostane v brizgi je treba zavreči. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH

vrednosti), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH vrednosti) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Zdravilo Yesintek je bistra do svetlo rumena raztopina za injiciranje. Pakirana je v škatlo z 1-ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

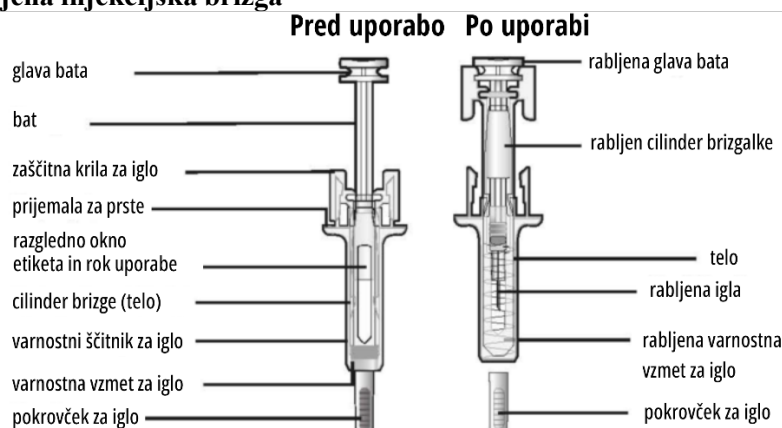
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Navodilo za injiciranje zdravila Yesintek

Na začetku zdravljenja vam bo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagalo medicinsko ali negovalno osebje. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Yesintek injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirate zdravilo Yesintek.

Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Yesintek ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi lahko hudo stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo hudo stresano.

1. Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg in si vse pripravite:

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in iz škatle ter jo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura). Pri tem ne smete odstraniti pokrovčka z igle.
- Primite telo brizge tako, da pokrovček igle gleda navzgor.
- Brizge ne držite za glavo bata, bat, krila ščitnika igle, ali pokrovček igle.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Ne poskušajte odstraniti varnostnega ščitnika za iglo z napolnjene injekcijske brizge.
- Ne snemajte pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to zahtevano v navodilu.
- Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte: da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi je bistra in brezbarvna do blede rumena.
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev.
- da raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.
- pripravite si vse potrebo in položite na dobro osvetljeno čisto in ravno površino. Pripomočke, to je brizgo, iglo in antiseptične zloženke, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje igel položite na čisto površino.

Informacije o shranjevanju

Napolnjene injekcijske brizge Yesintek je treba do trenutka uporabe hraniti v hladilniku pri 2 °C do 8

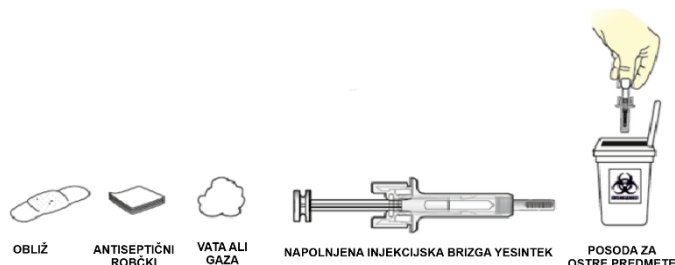
°C (36 °F do 46 °F) v originalni škatli za zaščito pred svetlobo.

- Ne zamrzujte. Ne stresajte.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C (86 °F) v enkratnem obdobju do 30 dni v originalni škatli za zaščito pred svetlobo.
- Če je bila brizga shranjena pri sobni temperaturi je ne smete več vrniti v hladilnik.
- Po 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi morate brizgo zavreči, četudi je niste uporabili.

Priskrbite si pripomočke

Priskrbite si vse potrebne pripomočke in jih razporedite na dobro osvetljeno, čisto in ravno površino. Potrebujete sledeče:

- antiseptične robčke
- vato ali gazo
- posodo za ostre predmete
- injekcijo zdravila Yesintek s predpisanim odmerkom (glejte sliko 2)

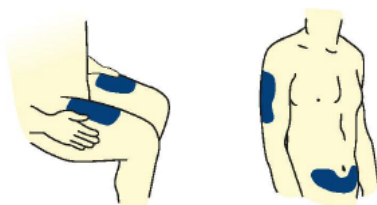


Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Yesintek dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če je mogoče, zdravila ne injicirajte na mesta, ki kažejo znake psoriaze.
- Če vam bo kdo drug dal injekcijo, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



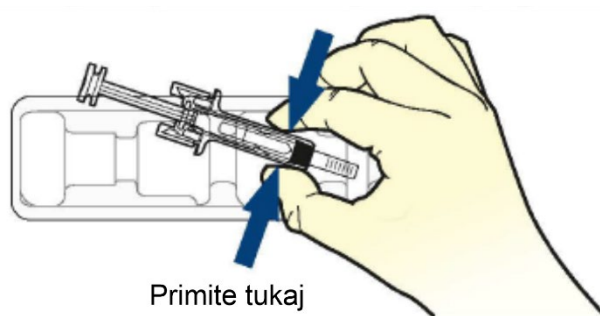
Slika 3

* Območja v modri barvi predstavljajo priporočena mesta za injiciranje.

Prpravite mesto injiciranja

- Izberite dobro osvetljeno, čisto in ravno delovno površino.
- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke. Po umivanju rok se ne dotikajte obraza ali las.
- Z antiseptičnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se ne smete ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila. Pred injiciranjem pustite, da se koža posuši.
- Iz škatle odstranite pladenj z napolnjeno injekcijsko brizgo.

- S pladnja z brizgo odlepите pokrov. Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za varnostni ščitnik za iglo (kot je prikazano na sliki 4) in jo odstranite s pladnja.



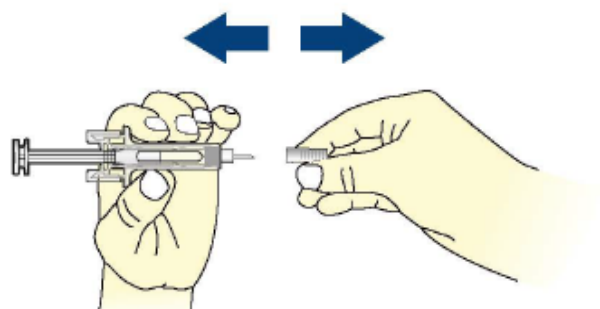
Primite tukaj

Slika 4

- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite tako, da je pokrita igla usmerjena navzgor.

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 5)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje odmerka.
- Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo in telo brizge primite z eno roko.
- Potegnite pokrovček z igle in ga zavržite. Pri tem se ne dotikajte bata.

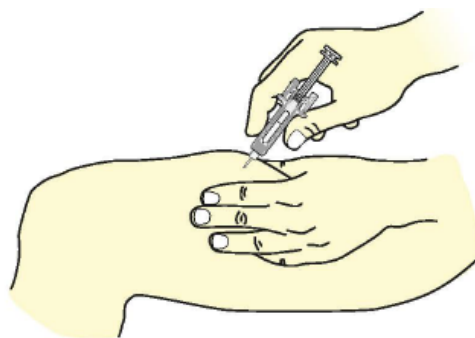


Slika 5

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo ničesar ne dotaknete.
- Brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in je brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle takoj injicirajte zdravilo.

4. Injiciranje odmerka:

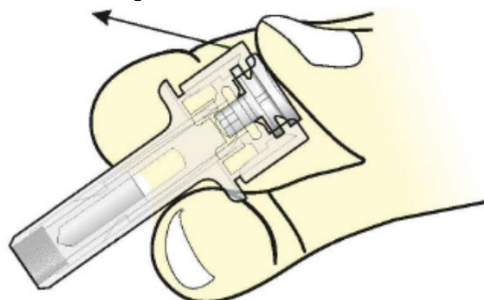
- Brizgo držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec položite na vrh glave bata, z drugo roko nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Kožo ne stiskajte prehudo.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Iglo vbodite v kožo z enim hitrim gibom, tako globoko, kot gre (glejte Sliko 6).



Slika 6

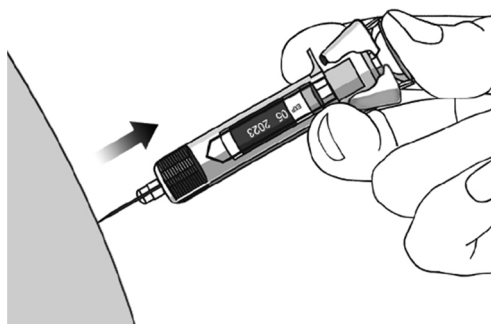
- Injicirajte ves odmerek zdravila tako, da pritiskate na bat, dokler glava bata ni med aktivacijskimi nastavki ščitnika igle (glejte Sliko 7).

Zaščitna krila za iglo



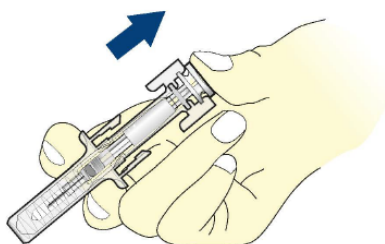
Slika 7

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte Sliko 8).



Slika 8

- Počasi umaknite palec z glave bata, da se prazna brizga pomakne navzgor, dokler ni cela igla prekrita s ščitnikom, kot je prikazano na Sliki 9:



Slika 9

5. Po injiciranju:

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite antiseptični zloženec.
- Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete vato ali gazo.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja. Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite majhen obliž.

6. Odstranjevanje:

- Uporabljene brizge zavržete v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo (glejte Sliko 10). Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene brizge ne smete ponovno uporabiti. Te posode odstranite skladno z lokalnimi predpisi.
- Antiseptične zložence in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Slika 10

Izdelovalec:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Navodilo za uporabo

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo. Če ste starš ali skrbnik, ki bo zdravilo Yesintek dajal otroku vas prosimo, da navodilo skrbno preberete.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesintek in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Zakaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih boleznih:

- psoriaza s plaki pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do hudo aktivna Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg

Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Yesintek zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Zdravilo Yesintek uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in

mladostnikov, starih 6 let in več, ki ne prenašajo fototerapije ali drugega sistemskega zdravljenja, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Yesintek za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste **alergični na ustekinumab** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja, bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju **kakršno koli vrsto raka**. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi **psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo)** – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli **okužbo**.
- če so se pojavili **novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov** na področjih kože, kjer ste imeli psoriazo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli **drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa**, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezen, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili **injekcije za zdravljenje alergij**. Ni znano ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.

- **če ste stari 65 let ali več.** Lahko ste bolj dovzetni za okužbe. Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazo, ki so prejeli zdravilo Yesintek, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek ni priporočljivo za otroke s psoriazo, mlajše od 6 let, za otroke s Crohnovo boleznijo, ki tehtajo manj kot 40 kg ali za otroke, mlajše od 18 let s psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ker ga pri teh starostnih skupinah še niso preučili.

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušen z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Yesintek vsebuje polisorbato 80 (E433)

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E433) v eni napolnjeni injekcijski brizgi 90 mg/ml, kar je enako 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Zato obvestite svojega zdravnika, če veste, da imate vi ali vaš otrok kakršno koli alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, vaš zdravnik v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Otroci in mladostniki, stari 6 let in več Psoriaza

- Zdravnik bo določil za vas pravi odmerek zdravila Yesintek, vključno s količino zdravila (volumnom), ki ga je treba injicirati, da boste prejeli pravi odmerek. Pravi odmerek za vas je odvisen od vaše telesne mase v času odmerka.
- Za otroke, ki morajo prejeti odmerek, manjši od 45 mg je na voljo 45 mg viala.
- Če tehtate manj kot 60 kg, je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 0,75 mg na kg telesne mase.
- Če tehtate od 60 kg do 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 45 mg.
- Če tehtate več kot 100 kg je priporočeni odmerek zdravila Yesintek 90 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov.

Otroci, ki tehtajo najmanj 40 kg

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, zdravnik v obliki kapljичne infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Zdravilo St Yesintek elara dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Yesintek lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.

- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Yesintek injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Yesintek injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Yesintek glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yesintek, kot bi smeli

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Yesintek oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Yesintek, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
 - težave pri dihanju ali požiranju,
 - nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
 - otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno je vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim

imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriji z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba

- oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C-8°C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega jo morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjene na škatli. Brizge, ki ste jo shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C) ne smete dati nazaj v hladilnik. Če brizge ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, jo morate zavreči. Zavreči jo morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Viale zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi daljše hudo stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca;
- Po datumu za zavržbe, navedenem na škatli, če je bila napolnjena injekcijska brizga shranjena pri sobni temperaturi, t.j. več kot 30 dni pri 30 °C.
- če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja');
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo);
- če je bilo zdravilo hudo stresano.

Zdravilo Yesintek je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba 1 ml.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid

monohidrat, polisorbit 80 (433), saharoza, natrijev hidroksid (uravnavanje pH vrednosti), klorovodikova kislina (uravnavanje pH vrednosti) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Yesintek je bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina za infundiranje. Raztopina lahko vsebuje nekaj majhnih, prosojnih ali belih beljakovinskih delcev. Pakirana je v kartonsko škatlo z 1 ml stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 odmerkom. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Polska

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

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

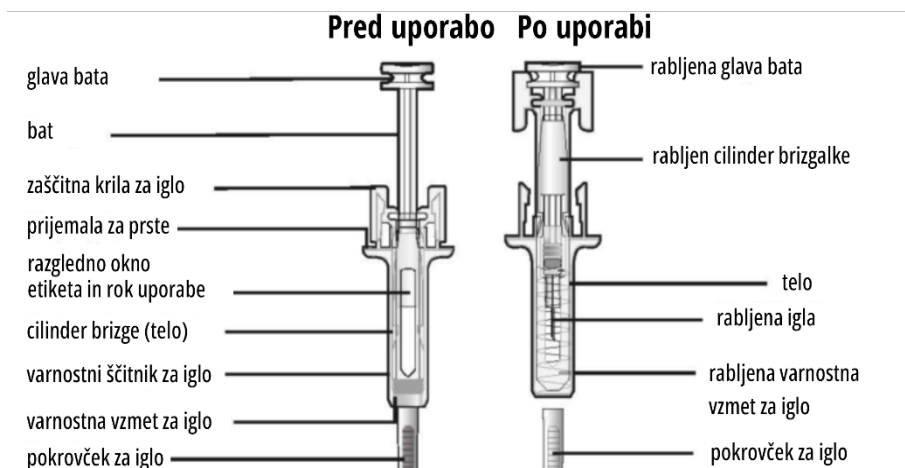
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila

Slika 1: Napolnjena injekcijska brizga



Navodilo za injiciranje zdravila

Na začetku zdravljenja vam bo pri injiciranju prvega odmerka zdravila pomagalo medicinsko ali negovalno osebje. Vi in zdravnik pa se bosta morda odločila, da si lahko zdravilo Yesintek injicirate tudi sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si injicirate zdravilo Yesintek.

Če boste imeli kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Zdravila Yesintek ne smete mešati z drugimi tekočinami za injiciranje.
- Napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Yesintek ne smete stresati, ker bi lahko hudo stresanje poškodovalo zdravilo. Zdravila torej ne smete uporabiti, če je bilo hudo stresano.

1. Preverite število napolnjenih injekcijskih brizg in si vse pripravite:

Priprava za uporabo napolnjene injekcijske brizge

- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in iz škatle ter jo pustite na sobni temperaturi približno pol ure. Tako se bo tekočina segrela na temperaturo, ki je primerna za injiciranje (sobna temperatura). Pri tem ne smete odstraniti pokrovčka z igle.
- Primite telo brizge tako, da pokrovček igle gleda navzgor.
- Brizge ne držite za glavo bata, bat, krila ščitnika igle, ali pokrovček igle.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Ne poskušajte odstraniti varnostnega ščitnika za iglo z napolnjene injekcijske brizge.
- Ne snemajte pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler ni to zahtevano v navodilu.
- Preverite napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte: da ste pripravili pravilno število napolnjenih injekcijskih brizg in da je odmerek pravilen. Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli eno 90 mg napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yesintek.
- preverite, da ste iz hladilnika vzeli pravo zdravilo,
- da rok uporabnosti ni pretečen,
- da napolnjena injekcijska brizga ni poškodovana,
- Rastopina v napolnjeni injekcijski brizgi je bistra in brezbarvna do blede rumena.
- da rastopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni spremenila barve ali je motna, da ne vsebuje tujih delcev.
- da rastopina v napolnjeni injekcijski brizgi ni zmrznjena.
- Pripravite si vse potrebno in pripomočke položite na dobro osvetljeno čisto in ravno površino. Pripomočke, to je brizgo, iglo in antiseptične zložence, vato ali gazo ter vsebnik za odlaganje igel položite na čisto površino.

Informacije o shranjevanju

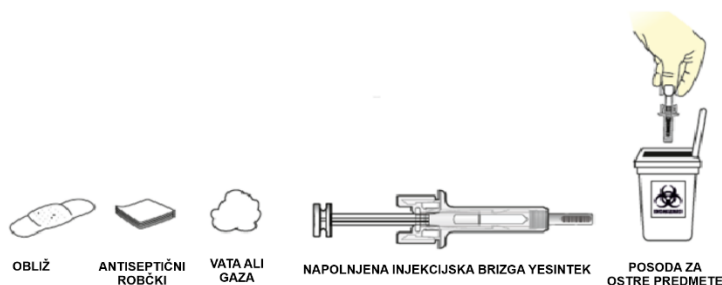
Napolnjene injekcijske brizge je treba do trenutka uporabe hraniti v hladilniku pri temperaturi 2 °C do 8 °C (36 °F do 46 °F) v originalni škatli za zaščito pred svetlobo.

- Ne zamrzujte. Ne stresajte.
- Po potrebi lahko posamezne napolnjene injekcijske brizge shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C (86 °F) v enkratnem obdobju do 30 dni v originalni škatli za zaščito pred svetlobo.
- Če je bila brizga shranjena pri sobni temperaturi je ne smete več vrniti v hladilnik.
- Po 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi morate brizgo zavreči, četudi je niste uporabili.

Priskrbite si pripomočke

Priskrbite si vse potrebne pripomočke in jih razporedite na dobro osvetljeno, čisto in ravno površino. Potrebujete sledeče:

- antiseptične robčke
- vato ali gazo
- in posodo za ostre predmete
- injekcijo zdravila Yesintek s predpisanim odmerkom (glejte sliko 2)

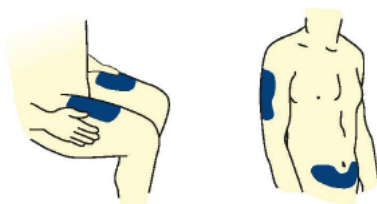


Slika 2

2. Izberite in pripravite mesto injiciranja:

Izberite mesto injiciranja (glejte Sliko 3)

- Zdravilo Yesintek dajemo z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Primerna mesta za injiciranje zdravila so zgornji del stegna ali trebuh (abdomen), in sicer najmanj 5 cm stran od popka.
- Če je mogoče, zdravila ne injicirajte na mesta, ki kažejo znake psoriaze.
- Če vam bo kdo drug dal injekcijo, lahko za mesto injiciranja izbere tudi nadlaket.



Slika 3

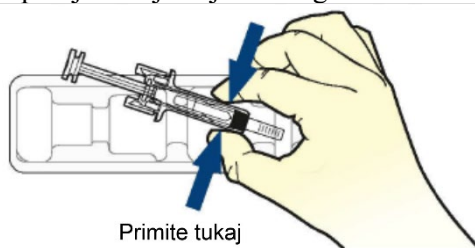
* Območja v modri barvi predstavljajo priporočena mesta za injiciranje.

Pripravite mesto injiciranja

- Izberite dobro osvetljeno, čisto in ravno delovno površino.
- Z milom in toplo vodo si temeljito umijte roke. Po umivanju rok se ne dotikajte obraza ali las.
- Z antiseptičnim zložencem obrišite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo.
- Tega mesta se ne smete ponovno dotakniti pred injiciranjem zdravila. Pred injiciranjem

pustite, da se koža posuši.

- Iz škatle odstranite pladenj z napolnjeno injekcijsko brizgo.

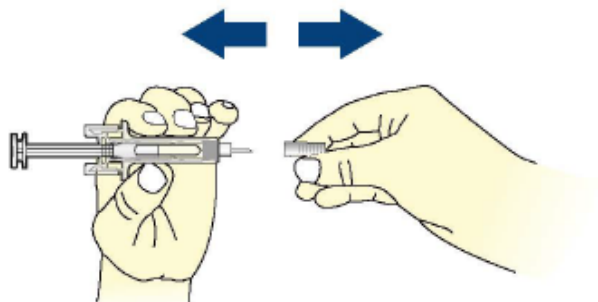


Slika 4

- S pladnja z brizgo odlepите pokrov. Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za varnostni ščitnik za iglo (kot je prikazano na sliki 4) in jo odstranite s pladnja.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite tako, da je pokrita igla usmerjena navzgor.

3. Odstranite pokrovček z igle (glejte Sliko 5)

- Pokrovčka ne snemajte z igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje odmerka.
- Telo brizge držite z eno roko.
- Potegnite pokrovček z igle in ga zavrzite. Pri tem se ne dotikajte bata.

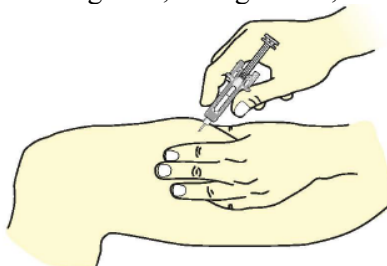


Slika 5

- V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili zračni mehurček ali kapljico tekočine na koncu igle. Oba sta normalna in vam ju ni treba odstraniti.
- Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo ničesar ne dotaknete.
- Brizge ne smete uporabiti, če vam je padla in je brez pokrovčka. Če se to zgodi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Po odstranitvi pokrovčka z igle, takoj injicirajte zdravilo.

4. Injiciranje odmerka:

- Brizgo držite s sredincem in kazalcem ene roke. Palec položite na vrh glave bata, z drugo roko nežno stisnite kožo v gubo na predelu, ki ste ga pred tem očistili. Kože ne stiskajte prehudo.
- Nikoli ne smete izvleči bata.
- Iglo vbodite v kožo z enim hitrim gibom, tako globoko, kot gre (glejte Sliko 6).



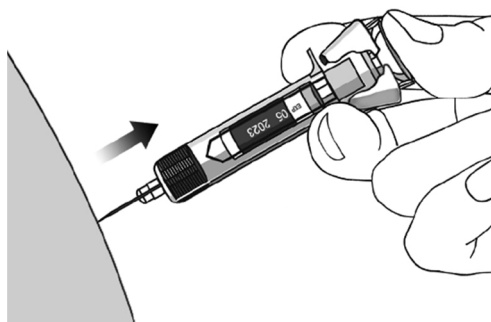
Slika 6

- Injicirajte vse zdravilo tako, da pritiskate na bat dokler glava bata ni med aktivacijskimi nastavki ščitnika igle (glejte Sliko 7).



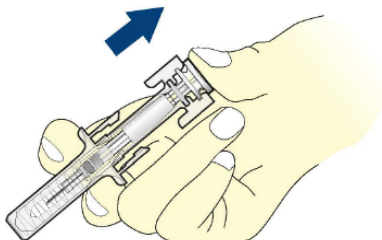
Slika 7

- Ko ste bat potisnili do konca, še naprej pritiskajte na glavo bata, izvlecite iglo iz kože ter spustite kožno gubo (glejte Sliko 8).



Slika 8

- Počasi umaknite palec z glave bata, da se prazna brizga pomakne navzgor, dokler ni cela igla prekrita s ščitnikom, kot je prikazano na Sliki 9:



Slika 9

5. Po injiciranju:

- Na mesto injiciranja za nekaj sekund pritisnite antiseptični zloženec.
- Morda bo iz mesta injiciranja priteklo nekaj kapelj krvi ali tekočine. To je normalno.
- Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete vato ali gazo.
- Ne drgnite kože na mestu injiciranja. Če je potrebno, lahko na mesto injiciranja prilepite majhen obliž.

6. Odstranjevanje:

- Uporabljene brizge zavržite v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod z iglo (glejte Sliko 10). Zaradi vaše varnosti in zdravja in varnosti drugih, uporabljene brizge ne smete ponovno uporabiti. Te posode odstranite

- skladno z lokalnimi predpisi.
Antiseptične zložence in druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Slika 10

Izdelovalec:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Navodilo za uporabo

Yesintek 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1 Kaj je zdravilo Yesintek in zakaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Za kaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do hudo aktivna Crohnova bolezen pri odraslih

Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Yesintek zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza. Če imate aktiven

psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Yesintek za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2 Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste alergični na ustekinumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6), če imate aktivno okužbo, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno. Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja, bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanjo.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj **alergijsko reakcijo** na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju kakršno koli vrsto raka. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo) – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli okužbo.
- če so se pojavili novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov na področjih kože, kjer ste imeli psoriazo, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij. Ni znano ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.
- če ste stari 65 let ali več. Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.
- Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar

vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazo, ki so prejeli zdravilo ustekinumab, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljivo za otroke in mladostnike s psoriazo ali Crohnovo boleznijo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazo je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo. Pri otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg in imajo Crohnovo bolezen, je treba uporabiti raztopino za infundiranje, napolnjeno vialo ali injekcijsko brizgo.

Uporaba zdravila Yesintek ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, ali pri otrocih s Crohnovo boleznijo, tehtajo manj kot 40 kg, ker ga tej starostni skupini niso preučili..

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Yesintek vsebuje zdravilo Polysorbate 80 (E 433)

To zdravilo vsebuje 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) v vsakih 45 mg/0,5 ml napolnjenega injekcijskega

peresnika, kar ustreza 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli znane alergije.

3 Kako uporabljati zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več Psoriaza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, vaš zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Zdravilo Yesintek dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Yesintek lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Yesintek injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Yesintek injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Yesintek glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yesintek, kot bi smeli

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Yesintek oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4 Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
- težave pri dihanju ali požiranju,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
- otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega od teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi

eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriaza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5 Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte.

- Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega ga morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Napolnjenega injekcijskega peresnika, ki ste ga shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C), ne smete dati nazaj v hladilnik. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, ga morate zavreči. Zavreči ga morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Stelara ne smete stresati, ker bi daljše močno stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- Po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja').
- Če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo).
- Če je bilo zdravilo močno stresano.

Zdravilo Yesintek je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Učinkovina je ustekinumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so L-histidin, L-histidinijev monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (433), saharoza, natrijev hidroksid (uravnavanje pH vrednosti), klorovodikova kislina (uravnavanje pH vrednosti) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Yesintek je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje. Na voljo je v škatli, ki vsebuje 1 napolnjen stekleni peresnik za enkratni odmerek s prostornino 1 ml. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 45 mg ustekinumaba v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika

dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Τηλ: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila Yesintek (ustekinumab) za subkutano uporabo napolnjen injekcijski peresnik

Preberite ta navodila za uporabo vsakič, ko uporabljate napolnjen injekcijski peresnik Yesintek. Morda se pojavijo nove informacije. Te informacije ne nadomeščajo pogovora z zdravnikom o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju.

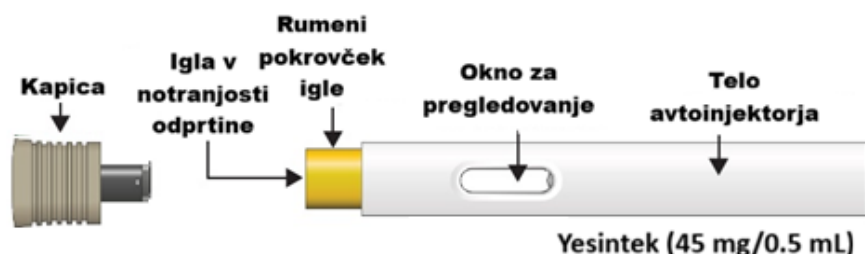
Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila Yesintek

- Yesintek je zdravilo na recept, ki se injicira pod kožo (subkutano) iz napolnjenega injekcijskega peresnika z enim odmerkom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne uporabljajte večkrat. Za vsako injiciranje vedno uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik Yesintek.
- Vaš zdravstveni delavec se lahko odloči, da vam lahko negovalec injicira doma. Vi in vaš negovalec se morate pred prvo uporabo poučiti o pravilnem načinu priprave in injiciranja zdravila Yesintek.
- Zdravila Yesintek ne injicirajte sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako zdravilo injicirati na pravilen način.
- Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če je potekel rok uporabnosti ali je poškodovan.
- Če je vaš odmerek 45 mg, boste prejeli en 45 mg napolnjen injekcijski peresnik.
- Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli dva 45 mg napolnjena injekcijska peresnika. Če prejmete dva 45 mg napolnjena injekcijska peresnika za 90 mg odmerek, si boste morali dati dve injekciji, eno takoj za drugo.

Informacije o shranjevanju

- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek pred uporabo shranjujte v originalni škatli, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi med 20 °C in 25 °C do 30 dni.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne uporabljajte, če ste ga pustili pri sobni temperaturi več kot 30 dni. Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek zavrzite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov. Za več informacij glejte 15. korak.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne zamrznete.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne stresajte.
- Zdravilo Yesintek in vsa zdravila shranjujte izven dosega otrok.

Deli napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Yesintek



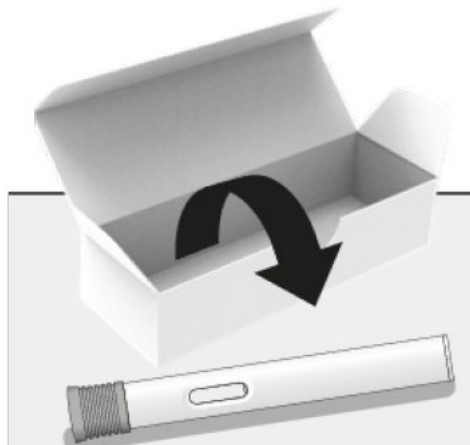
Slika A

Priprava zdravila Yesintek za injiciranje

1. Iz škatle vzemite 1 napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek vzemite iz škatle in ga položite na čisto, ravno površino (glejte sliko B).

Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek **ne uporabljajte**, če je škatla videti poškodovana ali če je zaščita pred poseganjem v zdravilo poškodovana.

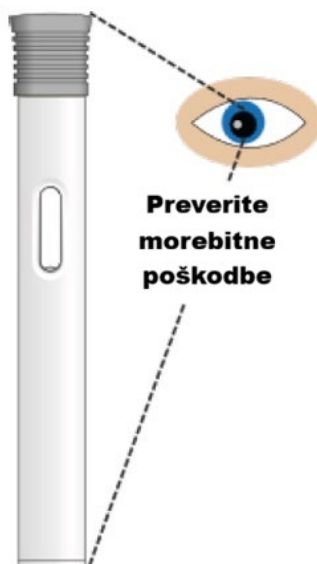


Slika B

2. Preverite napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

- Preverite, ali je napolnjen injekcijski peresnik Yesintek poškodovan (glejte sliko C).

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če je poškodovan.

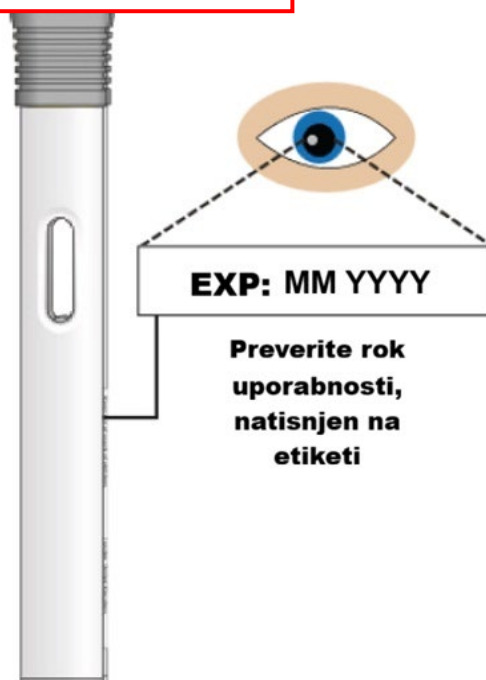


Slika C

3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki injekcijskega peresnika Yesintek (glejte sliko D).

- **Ne uporabljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če mu je potekel rok uporabnosti.



Slika D

4. Pustite, da se napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek segreje na sobno temperaturo

- Če ste napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek shranjevali v hladilniku, ga pustite približno 30 minut, da se segreje na sobno temperaturo. Injiciranje ohlajenega zdravila je lahko boleče (glejte sliko E).

Ne segrevajte na noben drug način. Na primer, ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali vroči vodi ali v bližini drugih virov toplote.

Ne odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.



Slika E

5. Zberite pripomočke

- Zberite naslednje dodatne pripomočke, ki niso vključeni v pakiranje:

1 alkoholni robček (glejte sliko F)



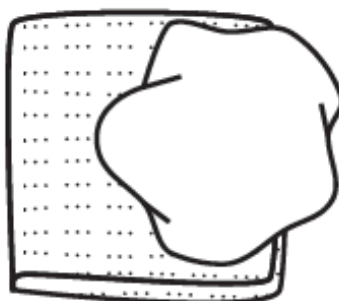
Slika F

1 posoda za odstranjevanje ostrih odpadkov (glejte sliko G). Glejte 15. korak za navodila za odstranjevanje (zavrženje) uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek.



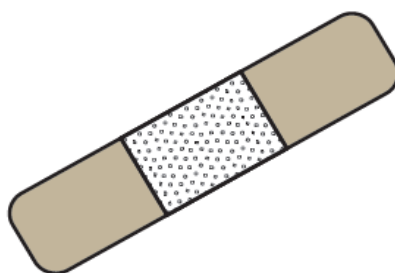
Slika G

1 zloženec iz gaze ali bombažna vata (glej sliko H)



Slika H

1 obliž (glej sliko I)



Slika I

6. Preverite zdravilo

- Ko se napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek segreje na sobno temperaturo, **preverite**

zdravilo v preglednem okencu (glejte sliko J). Zdravilo mora biti videti bistro in brezbarvno do blede rumeno. Normalno je, da vidite majhne zračne mehurčke.

Ne uporabljajte, če je zdravilo motno, obarvano ali ima velike delce.



Slika J

7. Izberite mesto injiciranja

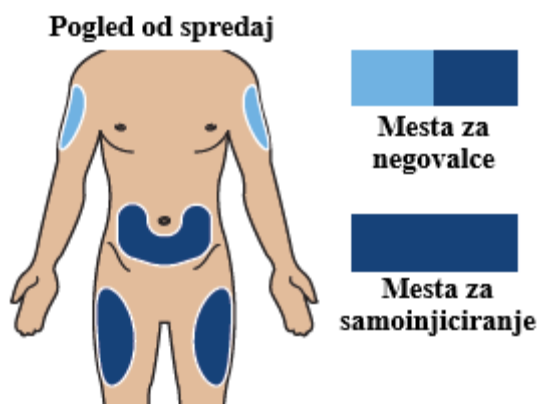
Sprednji **del stegna** (priporočeno) ali

- Predel **trebuha**, vsaj 5 centimetra stran od popka.
- Če vam injekcijo daje **negovalec**, lahko uporabite tudi **zunanji del nadlakti** (glejte sliko K):

Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, z modricami, rdeča, luskasta ali trda.

Ne injicirajte v predele z brazgotinami ali strijami.

Med injiciranjem vedno menjajte mesta injiciranja. Mesto injiciranja mora biti vsaj 5 centimetrov oddaljeno od mesta injiciranja zadnjega odmerka.



Slika K

8. Umijte si roke in očistite mesto injiciranja

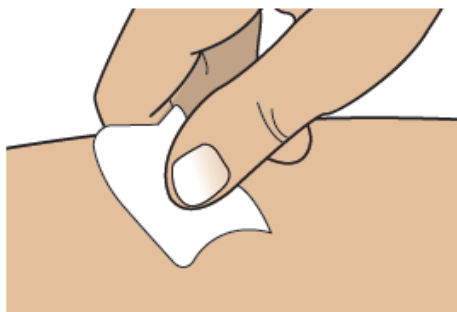
Dobro si umijte roke z milom in vodo (glejte sliko L).



Slika L

Izbrano mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem (glejte sliko M). Nato pustite, da se posuši na zraku.

Mesta injiciranja **se ne dotikajte**, ne sušite ali pihajte po tem, ko ste ga očistili.



Slika M

Injiciranje zdravila Yesintek

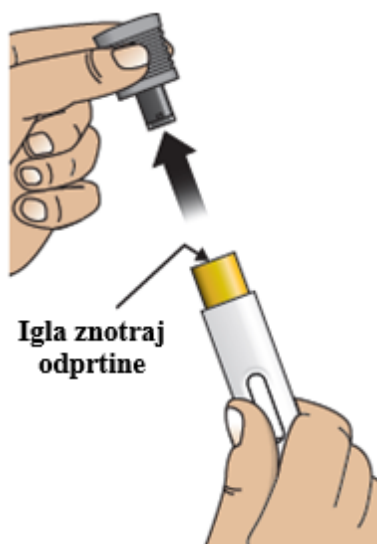
9. Odstranite pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek in ga zavržite

- Medtem, ko z eno roko držite telo napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, z drugo roko odstranite pokrovček naravnost stran (glejte sliko N).
- Pokrovček zavržite v gospodinjski odpad.

Pokrovčka ne nameščajte nazaj, saj lahko poškodujete skrito iglo.

Ne dotikajte se rumenega pokrovčka igle in prstov ne postavljajte blizu odprtine igle.

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, če vam pade na tla brez pokrovčka.

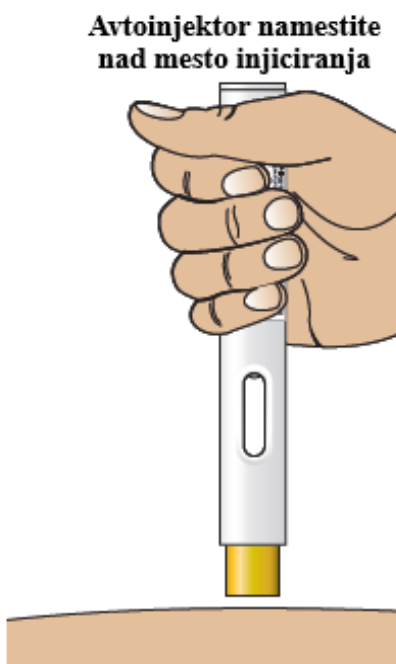


Slika N

10. Namestite napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek namestite na očiščeno mesto injiciranja.

Rumeni pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika položite ravno na kožo (pod kotom 90 stopinj). Prepričajte se, da vidite pregledno okno(glejte sliko O).



Slika O

11. Začnite z injiciranjem

Za začetek injiciranja pritisnite napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek naravnost navzdol v kožo (glej sliko P).

Ob začetku injiciranja boste slišali "1. KLIK".



Slika P

12. Držite na kožo

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek držite ob koži in opazujte pregledno okno.

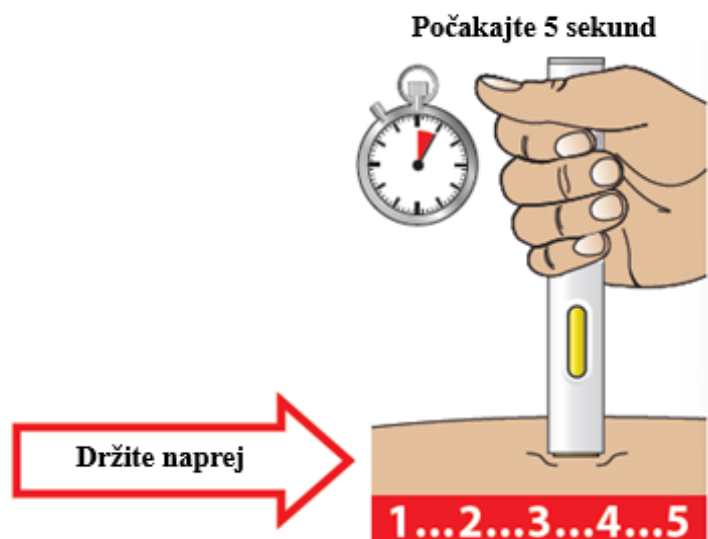
Okno se bo popolnoma obarvalo rumeno (glejte sliko Q) in slišali boste »2. KLIK«. To lahko traja do 15 sekund.



Slika Q

13. Počakajte 5 sekund

Nadaljujte z držanjem napolnjenega injekcijskega peresnika navzdol ob kožo in počakajte 5 sekund, ko se okence obarva rumeno, da se prepričate, da ste injicirali vso zdravilo (glejte sliko R).



Slika R

14. Odstranite napolnjen injekcijski peresnik s kože

- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek dvignite naravnost navzgor s kože (glejte sliko S).
- Rumeni pokrovček igle se bo raztegnil, da se zaklene na svoje mesto in pokrije iglo.

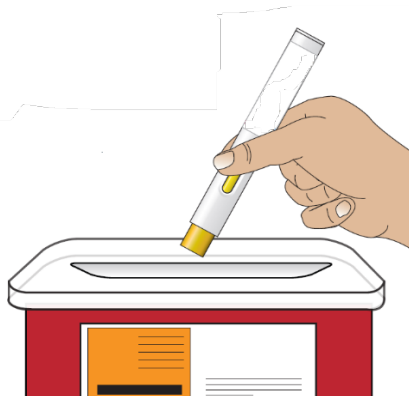


Slika S

Po injiciranju

15. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek zavržite

Rabljeni napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek zavržite v posodo za ostre predmete (glejte sliko T)



Slika T

Če nimate posode za odlaganje ostrih predmetov, lahko uporabite gospodinjsko posodo, ki je:

- izdelana iz trpežne plastike,
- se lahko zapre s tesnim prilegajočim, odpornim proti prebadanju, ne da bi lahko ostri predmeti prebodli posodo,
- pokončna in stabilna med uporabo,
- odporna na puščanje in
- ustrezno označena za opozarjanje na nevarne odpadke v posodi.

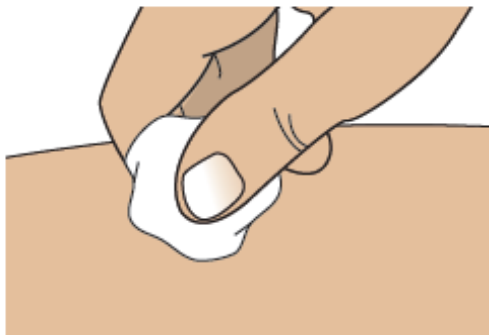
Ko je vaša posoda za odstranjevanje ostrih predmetov skoraj polna, boste morali upoštevati lokalne smernice za pravi način odstranjevanja posode za ostre predmete. Morda obstajajo državni ali lokalni zakoni o tem, kako morate zavreči uporabljene igle in brizge.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne odvrzite** v gospodinjske smeti, razen če to dovoljujejo smernice lokalne skupnosti.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne reciklirajte**.

16. Preverite mesto injiciranja

- Če na mestu injiciranja pride do krvavitve, lahko na mesto injiciranja pritisnete vato ali zloženec iz gaze (glej sliko U).
- Če je potrebno, lahko mesto injiciranja prekrijete z obližem.



Slika U

Navodilo za uporabo

Yesintek 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ustekinumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To navodilo je napisano za osebe, ki zdravilo uporabljajo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek
3. Kako uporabljati zdravilo Yesintek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesintek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1 Kaj je zdravilo Yesintek in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek vsebuje učinkovino 'ustekinumab', ki je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki v telesu prepoznajo točno določene beljakovine in se nanje vežejo.

Zdravilo Yesintek sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo 'imunosupresivi'. Ta zdravila zmanjšujejo delovanje imunskega sistema.

Za kaj se uporablja zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- psoriaza s plaki pri odraslih
- psoriatični artritis pri odraslih
- zmerna do hudo aktivna Crohnova bolezen pri odraslih

Psoriaza s plaki

Psoriaza s plaki je kožna bolezen, ki povzroči vnetje kože in nohtov. Zdravilo Yesintek zmanjša vnetje in druge bolezenske znake.

Zdravilo Yesintek se uporablja za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki ne morejo uporabljati ciklosporina, metotreksata ali fototerapije, ali ta zdravljenja pri njih niso bila uspešna.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza. Če imate aktiven

psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se nanje ne boste zadostno odzvali, boste prejeli zdravilo Yesintek za:

- zmanjšanje simptomov in znakov vaše bolezni,
- za izboljšanje telesne zmogljivosti,
- upočasnitev napredovanja sprememb v sklepih.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali jih niste prenašali, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Yesintek.

2 Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yesintek

Ne uporabljajte zdravila Yesintek

- če ste alergični na ustekinumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če **imate aktivno okužbo**, ki jo je zdravnik ocenil za pomembno.

Če ste negotovi, ali karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Yesintek, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom zdravljenja, bo zdravnik ocenil vaše zdravstveno stanje. Pred vsakim injiciranjem zdravniku povejte o vseh vaših boleznih. Zdravniku povejte tudi, če ste bili pred kratkim v bližini osebe, ki bi lahko imela tuberkulozo. Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yesintek pregledal in opravil preiskave za tuberkulozo. Če zdravnik meni, da obstaja pri vas tveganje za tuberkulozo, vam bo morda predpisal zdravila zanj.

Bodite pozorni na resne neželene učinke

Zdravilo Yesintek lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z alergijskimi reakcijami in okužbami. Med jemanjem zdravila Yesintek bodite pozorni na določene znake bolezni. Za celoten seznam teh neželenih učinkov glejte 'Resni neželeni učinki' v poglavju 4.

Pred začetkom uporabe zdravila Yesintek, svojemu zdravniku povejte:

- če ste imeli kdaj alergijsko reakcijo na zdravilo Yesintek. Če niste prepričani, vprašajte zdravnika.
- če ste imeli kdaj v življenju kakršno koli vrsto raka. Imunosupresivi, kot je tudi zdravilo Yesintek, zmanjšujejo delovanje imunskega sistema, kar lahko zveča tveganje za nastanek raka.
- če ste se že zdravili zaradi psoriaze z drugimi biološkimi zdravili (zdravila biološkega izvora, ki jih običajno prejmete z injekcijo) – tveganje za razvoj raka je lahko povečano.
- če imate ali ste nedavno imeli okužbo.
- če so se pojavili novi plaki ali je prišlo do sprememb obstoječih plakov na področjih kože, kjer ste imeli psoriaro, ali na zdravi koži.
- če jemljete katero koli drugo zdravilo za zdravljenje psoriaze in/ali psoriatičnega artritisa, kot so drug imunosupresiv ali fototerapijo (obsevanje telesa s posebno ultravijolično (UV) svetlobo). Tudi ta zdravila lahko zmanjšajo delovanje imunskega sistema. Kombinacija teh terapij sočasno z zdravilom Yesintek ni bila preučevana in bi lahko zvečala tveganje za bolezni, ki so povezane z oslabljenim imunskim sistemom.
- če dobivate ali ste kdaj dobili injekcije za zdravljenje alergij. Ni znano ali zdravilo Yesintek lahko vpliva na to.
- če ste stari **65 let ali več**. Lahko ste bolj dovzetni za okužbe.

Če niste gotovi, ali se katera od zgornjih trditev nanaša na vaš primer, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Yesintek.

Pri nekaterih bolnikih je v času zdravljenja z ustekinumabom prišlo do reakcij, podobnih lupusu, kar

vključuje kožni lupus in lupusu podoben sindrom. Če opazite izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščičimi spremembami, lahko s temnejšim robom, na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, ali sočasno opazate bolečine v sklepih, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Srčni infarkt in možganska kap

V študiji so pri bolnikih s psoriazom, ki so prejeli zdravilo ustekinumab, opazili pojavljanje srčnega infarkta in možganske kapi. Zdravnik bo redno preverjal vaše dejavnike tveganja za bolezni srca in možgansko kap, da bo lahko zagotovil ustrezno zdravljenje teh težav. Če opazate bolečine za prsnico, šibkost ali nenormalne občutke na eni strani telesa, povešenost obraza, težave z govorjenjem ali motnje vida, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Yesintek v napolnjenem injekcijskem peresniku ni priporočljivo za otroke in mladostnike s psoriazom ali Crohnovo boleznijo, mlajše od 18 let, ker njegove uporabe pri tej starostni skupini niso preučili. Pri otrocih, starih 6 let in več, in mladostnikih s psoriazom je treba uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo ali vialo. Pri otrocih, ki tehtajo najmanj 40 kg in imajo Crohnovo bolezen, je treba uporabiti raztopino za infundiranje, napolnjeno vialo ali injekcijsko brizgo.

Uporaba zdravila Yesintek ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih s psoriatičnim artritisom, mlajših od 18 let, ali pri otrocih s Crohnovo boleznijo, tehtajo manj kot 40 kg, ker ga tej starostni skupini niso preučili..

Druga zdravila, cepiva in zdravilo Yesintek

Obvestite zdravnika ali farmacevta:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo,
- če ste bili pred kratkim cepljeni oziroma boste cepljeni. Med uporabo zdravila Yesintek vam ne smejo dati nekaterih cepiv (živa cepiva),
- če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otrokovega zdravnika obvestite o zdravljenju z zdravilom Yesintek, preden otrok prejme katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi). Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu, razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni zdravilu Yesintek, niso opazili večjega tveganja za prirojene napake. Vendar je izkušenj z zdravilom Yesintek pri nosečnicah malo. Zato se je med nosečnostjo uporabi zdravila Yesintek bolje izogibati.
- Ženske v rodni dobi naj med in še najmanj 15 tednov po uporabi zdravila Yesintek za preprečevanje nosečnosti uporabljajo ustrezno kontracepcijo.
- Zdravilo Yesintek lahko prehaja skozi posteljico do nerojenega otroka. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pri otroku tveganje za okužbe lahko povečano.
- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, preden otrok prejme katero koli cepivo. Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yesintek, otroka v prvih dvanajstih mesecih po rojstvu ni priporočljivo cepiti z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (cepivo proti tuberkulozi), razen če vam otrokov zdravnik priporoči drugače.
- Ustekinumab lahko v zelo majhni količini prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj se bosta odločila, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Yesintek. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Yesintek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yesintek nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Yesintek vsebuje zdravilo Polysorbate 80 (E 433)

To zdravilo vsebuje 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) v vsakem 90 mg/1 ml napolnjenega injekcijskega

peresnika, kar ustreza 0,04 mg/0,5 ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli znane alergije.

3 Kako uporabljati zdravilo Yesintek

Zdravilo Yesintek boste uporabljali pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo namenjeno.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Z zdravnikom se pogovorite o tem, kdaj boste prejeli injekcije in kdaj morate prihajati na kontrolne preglede.

Koliko zdravila Yesintek uporabimo

Zdravnik bo presodil, koliko zdravila Yesintek potrebujete in kako dolgo ga boste jemali.

Odrasli, stari 18 let in več Psoriza ali psoriatični artritis

- Priporočeni začetni odmerek zdravila Yesintek je 45 mg. Bolniki, ki tehtajo več kot 100 kilogramov (kg), lahko prejmejo 90 mg namesto 45 mg.
- Po začetnem odmerku boste po 4 tednih prejeli naslednji odmerek, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov. Nadaljnji odmerki so običajno enaki začetnemu odmerku.

Crohnova bolezen

- Med zdravljenjem vam bo dal prvi odmerek zdravila Yesintek, približno 6 mg/kg, vaš zdravnik v obliki kapljične infuzije v eno od ven na roki (intravenska infuzija). Po začetnem odmerku boste prejeli naslednji, 90 mg odmerek zdravila Yesintek čez 8 tednov, nadaljnje odmerke pa boste prejeli na vsakih 12 tednov v obliki podkožne injekcije ('subkutano').
- Nekateri bolniki lahko po prvi podkožni injekciji 90 mg zdravila Yesintek prejmejo na vsakih 8 tednov. Zdravnik se bo odločil kdaj boste prejeli naslednji odmerek.

Kako uporabljamo zdravilo Yesintek

- Zdravilo Yesintek dajemo s podkožno injekcijo ('subkutano'). Na začetku zdravljenja vam bo zdravilo Yesintek lahko injiciralo medicinsko ali negovalno osebje.
- Z zdravnikom se lahko dogovorite, da si boste zdravilo Yesintek injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko zdravilo Yesintek injicirate sami.
- Za dodatne informacije o injiciranju zdravila Yesintek glejte poglavje 'Navodilo za injiciranje zdravila' na koncu tega navodila.

Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yesintek, kot bi smeli

Če ste sami uporabili prevelik odmerek zdravila Yesintek oziroma so vam ga dali drugi, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlico zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yesintek

Če pozabite vzeti odmerek zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesintek

Ni nevarno, če prenehate z jemanjem zdravila Yesintek, vendar se vam lahko v tem primeru simptomi povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4 Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi resni neželeni učinki, zaradi katerih je potrebno nujno zdravljenje.

Alergijske reakcije – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Hude alergijske reakcije ('anafilaksija') so pri bolnikih, ki jemljejo ustekinumab, redke (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov). Znaki so:
- težave pri dihanju ali požiranju,
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči vrtoglavico ali omotico,
- otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela.
- Pogosti znaki alergijske reakcije vključujejo kožni izpuščaj in koprivnico (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli ustekinumab, poročali o alergijskih reakcijah pljuč in vnetju pljuč. Če se pri vas pojavijo simptomi, kot so kašelj, zadihanost in visoka telesna temperatura, takoj obvestite zdravnika.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, se zdravnik lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete več uporabljati.

Okužbe – če opazite katerega koli od naslednjih znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje.

- Pogoste so okužbe nosu ali žrela in prehlad (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- Občasno se pojavijo okužbe spodnjih dihal (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi vnetje podkožnega tkiva ('celulitis') (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Občasno se pojavi pasavec (boleč izpuščaj v obliki mehurčkov - herpes zoster) (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Zdravilo Yesintek lahko zmanjša vašo sposobnost za boj proti okužbam. Nekatere okužbe lahko postanejo resne, med njimi so lahko okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije (kar vključuje tuberkulozo) ali paraziti in vključujejo tudi okužbe, ki se večinoma pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom (oportunistične okužbe). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z ustekinumabom, so poročali o oportunističnih okužbah možganov (encefalitis, meningitis), pljuč in oči.

Med uporabo zdravila Yesintek morate biti pozorni na znake okužbe, ki vključujejo:

- povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, nočno potenje, hujšanje
- občutek utrujenosti ali težkega dihanja, kašelj, ki ne mine
- toplo, rdečo in bolečo kožo ali boleč kožni izpuščaj v obliki mehurčkov
- pekoč občutek pri uriniranju
- drisko
- motnje ali izgubo vida
- glavobol, otrdelost vratu, preobčutljivost za svetlobo, siljenje na bruhanje ali zmedenost.

Če opazite katerega od teh znakov okužbe, to nemudoma povejte zdravniku. To so lahko znaki okužb, kot so okužbe spodnjih dihal, okužbe kože, pasavec ali oportunistične okužbe, zaradi katerih lahko pride do resnih zapletov. Zdravnika obvestite, če imate okužbo, ki ne mine ali ki se ponavlja. Zdravnik se lahko odloči, da zdravila Yesintek ne smete jemati, dokler traja okužba. Zdravniku morate tudi povedati, če imate kakršno koli vreznino ali rano, ker bi se le-ta lahko okužila.

Luščenje kože – močna pordelost in zvečano luščenje kože večjega dela telesa so lahko simptomi eritrodermične psoriaze ali eksfoliativnega dermatitisa, ki sta hudi obolenji kože. Če opazite katerega koli od teh znakov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti: neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- občutek utrujenosti
- občutek omotičnosti
- glavobol
- srbenje ('pruritus')
- bolečine v hrbtu, mišicah ali sklepih
- vnetje žrela
- pordelost in bolečina na mestu injiciranja zdravila
- okužba sinusov (obnosnih votlin)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba zob
- glivična okužba nožnice
- depresija
- zamašen nos
- krvavitve, podplutbe, zatrdlina, otekanje in srbenje na mestu injiciranja zdravila
- občutek šibkosti
- povešena veka in mlahave mišice na eni strani obraza ('paraliza obraznega živca' ali 'Bellova paraliza'), kar je običajno kratkotrajno
- spremembe v psoriazi z rdečino in novimi, rumenimi ali belimi mehurji na koži, ki jih včasih spremlja vročina (pustularna psoriaza)
- luščenje kože
- akne

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- pordelost in luščenje kože večjega dela telesa, ki ga lahko spremljata srbenje ali bolečina (eksfoliativni dermatitis). Podobni simptomi se včasih razvijejo kot spontana sprememba oblike psoriatičnih simptomov (eritrodermična psoriaza).
- vnetje majhnih krvnih žil, ki lahko vodi v kožni izpuščaj z majhnimi rdečimi ali vijoličnimi bulicami, zvišano telesno temperaturo ali bolečino v sklepih (vaskulitis)

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- pojavljanje mehurjev na koži, ki so lahko rdeči, srbeči in boleči (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ali lupusu podoben sindrom (izpuščaj z rdečimi zadebeljenimi luščečimi spremembami na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, lahko s pridruženimi bolečinami v sklepih)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5 Shranjevanje zdravila Yesintek

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C). Ne zamrzujte.
- Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če je potrebno, lahko posamezno napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi do največ 30°C, največ 30 dni, v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Na škatlo zapišite datum, ko ste napolnjeni injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika in datum, do katerega ga morate zavreči. Datum zavrženja ne sme biti daljši od roka uporabnosti, natisnjenega na škatli. Napolnjenega injekcijskega peresnika, ki ste ga shranjevali pri sobni temperaturi (do največ 30°C), ne smete dati nazaj v hladilnik. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 30 dneh shranjevanja pri sobni temperaturi, ga morate zavreči. Zavreči ga morate tudi, če med tem časom preteče rok uporabnosti zdravila.
- Napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Stelara ne smete stresati, ker bi daljše močno stresanje lahko poškodovalo zdravilo.

Tega zdravila ne smete uporabljati:

- Po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in na škatli poleg oznake 'EXP' - datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Če je tekočina obarvana ali motna ali če v njej plavajo drugi tuji delci (glejte poglavje 6, 'Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja').
- Če veste ali mislite, da je bilo zdravilo morda izpostavljeno skrajnim temperaturam (na primer če je po nesreči zmrznilo ali se segrelo).
- Če je bilo zdravilo močno stresano.

Zdravilo Yesintek je namenjeno enkratni uporabi. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v brizgi je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6 Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesintek

- Zdravilna učinkovina je ustekinumab. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine.
- Pomožne snovi so L-histidin, L-histidin monohidroklorid monohidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesintek in vsebina pakiranja

Yesintek je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina za injiciranje. Na voljo je v škatli, ki vsebuje 1 napolnjen stekleni napolnjen peresnik za enkratni odmerek s prostornino 1 ml. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 90 mg ustekinumaba v 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoye Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska D13 R20R

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne,
Dublin,

D09 C6X8
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za injiciranje zdravila Yesintek (ustekinumab) za subkutano uporabo napolnjen injekcijski peresnik

Preberite ta navodila za uporabo vsakič, ko uporabljate napolnjen injekcijski peresnik Yesintek. Morda se pojavijo nove informacije. Te informacije ne nadomeščajo pogovora z zdravnikom o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju.

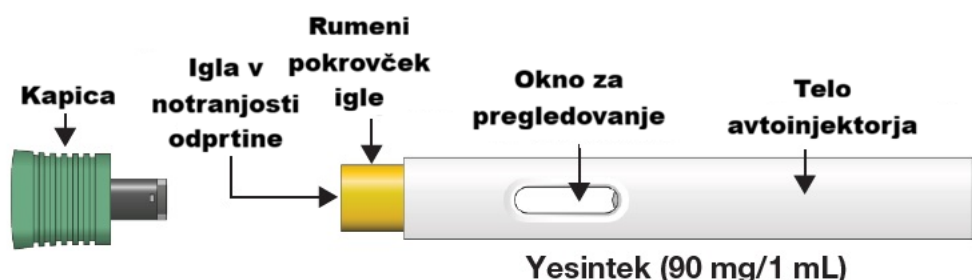
Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila Yesintek

- Yesintek je zdravilo na recept, ki se injicira pod kožo (subkutano) iz napolnjenega injekcijskega peresnika z enim odmerkom.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne uporabljajte večkrat. Za vsako injiciranje vedno uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik Yesintek.
- Vaš zdravstveni delavec se lahko odloči, da vam lahko negovalec injicira doma. Vi in vaš negovalec se morate pred prvo uporabo poučiti o pravilnem načinu priprave in injiciranja zdravila Yesintek.
- Zdravila Yesintek ne injicirajte sebi ali komu drugemu, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako zdravilo injicirati na pravilen način.
- Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če je potekel datum roka uporabnosti ali je poškodovan.
- Če je vaš odmerek 90 mg, boste prejeli en 90 mg napolnjen injekcijski peresnik.

Informacije o shranjevanju

- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek pred uporabo shranjujte v originalni škatli, da ga zaščitite pred svetlobo.
- Po potrebi lahko napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek shranjujete pri sobni temperaturi (med 20 °C in 25 °C) do 30 dni.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne uporabljajte, če ste ga pustili pri sobni temperaturi več kot 30 dni. Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek zavrzite v posodo za odstranjevanje ostrih predmetov. Za več informacij glejte 15. korak.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne zamrznete.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne stresajte.
- Zdravilo Yesintek in vsa zdravila shranjujte izven dosega otrok.

Deli napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Yesintek



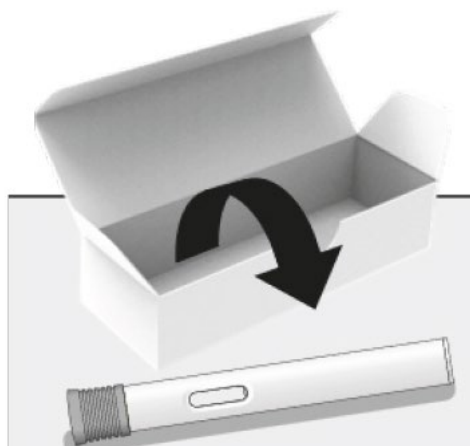
Slika A

Priprava zdravila Yesintek za injiciranje

1. Iz škatle vzemite 1 napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek vzemite iz škatle in ga položite na čisto, ravno površino (glejte sliko B).

Napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek ne uporabljajte, če je škatla videti poškodovana ali če je zaščita pred poseganjem v zdravilo poškodovana.

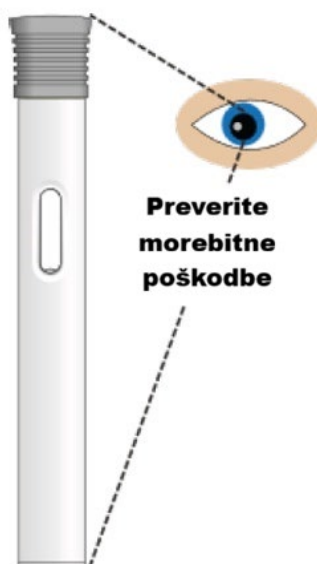


Slika B

2. Preverite napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

- Preverite, ali je napolnjen injekcijski peresnik Yesintek poškodovan (glejte sliko C).

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če je poškodovan.

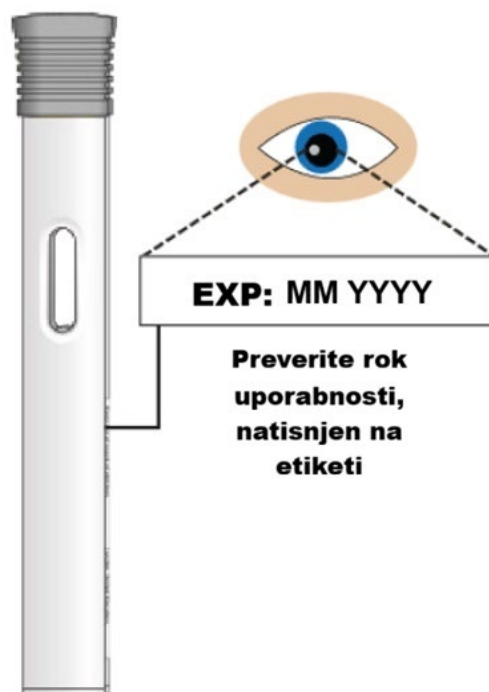


Slika C

3. Preverite datum izteka roka uporabnosti

- Preverite datum izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki injekcijskega peresnika Yesintek (glejte sliko D).

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, če mu je potekel rok uporabnosti.



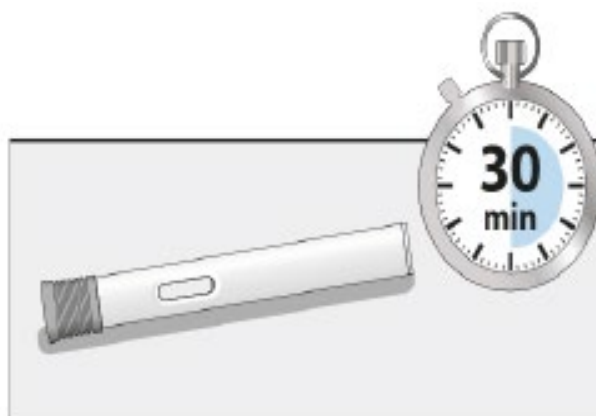
Slika D

4. Pustite, da se napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek segreje na sobno temperaturo

- Če ste napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek shranjevali v hladilniku, ga pustite približno 30 minut, da se segreje na sobno temperaturo. Injiciranje ohlajenega zdravila je lahko boleče (glejte sliko E).

Ne segrevajte na noben drug način. Na primer, ne segrevajte ga v mikrovalovni pečici ali vroči vodi ali v bližini drugih virov toplote.

Ne odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.



Slika E

5. Zberite pripomočke

- Zberite naslednje dodatne pripomočke, ki niso vključeni v pakiranje:

1 alkoholni robček (glejte sliko F)



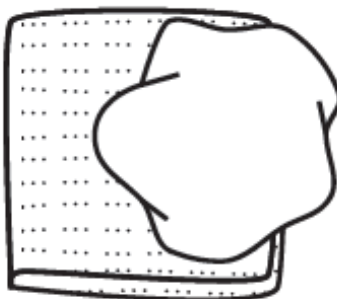
Slika F

1 posoda za odstranjevanje ostrih odpadkov (glejte sliko G). Glejte 15. korak za navodila za odstranjevanje (zavrženje) uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek.



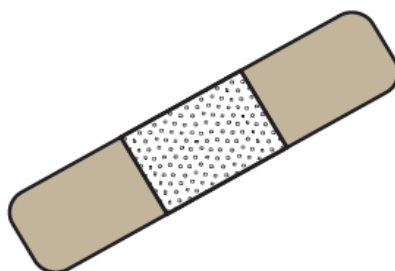
Slika G

1 zloženec iz gaze ali bombažna vata (glej sliko H)



Slika H

1 obliž (glej sliko I)



Slika I

6. Preverite zdravilo

- Ko se napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek segreje na sobno temperaturo, **preverite zdravilo v preglednem okencu** (glejte sliko J). Zdravilo mora biti videti bistro in brezbarvno do blede rumeno. Normalno je, da vidite majhne zračne mehurčke.

Ne uporabljajte, če je zdravilo motno, obarvano ali ima velike delce.



Slika J

7. Izberite mesto injiciranja

Lahko injicirate v (glejte sliko K):

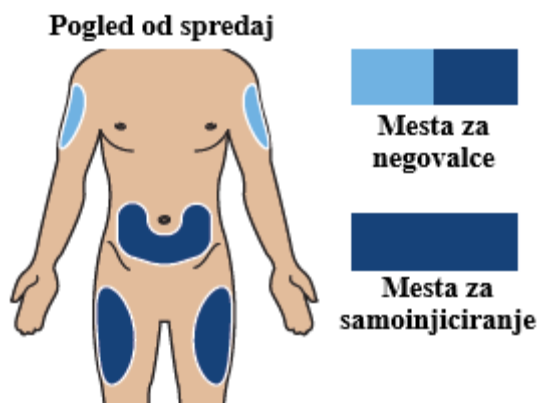
Sprednji del stegna (priporočeno) ali

- Predel **trebuha**, vsaj 5 centimetra stran od popka.
- Če vam **injekcija daje negovalce**, lahko uporabite tudi **zunanji del nadlakti** (glejte sliko K):

Ne injicirajte v kožo, ki je občutljiva, z modricami, rdeča, luskasta ali trda.

Ne injicirajte v predele z brazgotinami ali strijami.

Med injiciranjem vedno menjajte mesta injiciranja. Mesto injiciranja mora biti vsaj 5 centimetrov oddaljeno od mesta injiciranja zadnjega odmerka.



Slika K

8. Umijte si roke in očistite mesto injiciranja

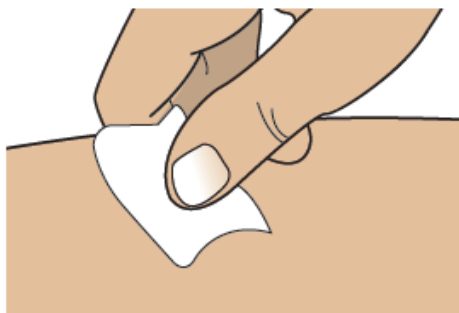
Dobro si umijte roke z milom in vodo (glejte sliko L).



Slika L

Izbrano mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem (glejte sliko M). Nato pustite, da se posuši na zraku.

Mesta injiciranja **se ne dotikajte**, ne sušite ali pihajte po tem, ko ste ga očistili.



Slika M

Injiciranje zdravila Yesintek

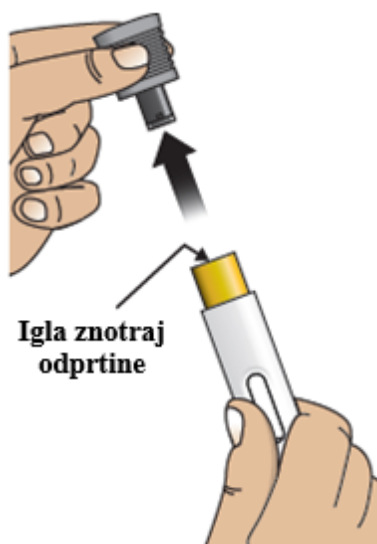
9. Odstranite pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek in ga zavržite

- Medtem, ko z eno roko držite telo napolnjenega injekcijskega peresnika Yesintek, z drugo roko takoj odstranite pokrovček naravnost stran (glejte sliko N).
- Pokrovček zavržite v gospodinjski odpad.

Pokrovčka ne nameščajte nazaj, saj lahko poškodujete skrito iglo.

Ne dotikajte se rumenega pokrovčka igle in prstov ne postavljajte blizu odprtine igle.

Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, če vam pade na tla brez pokrovčka.

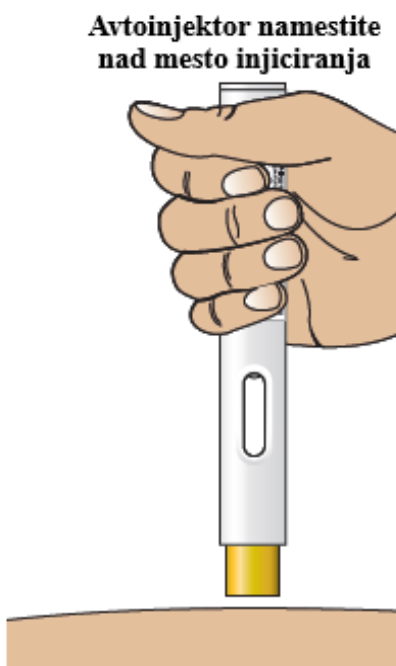


Slika N

10. Namestite napolnjen injekcijski peresnik Yesintek

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek namestite na očiščeno mesto injiciranja.

Rumeni pokrovček igle napolnjenega injekcijskega peresnika položite ravno na kožo (pod kotom 90 stopinj). Prepričajte se, da vidite pregledno okno (glejte sliko O).



Slika O

11. Začnite z injiciranjem

Za začetek injiciranja pritisnite napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek naravnost navzdol v kožo (glej sliko P).

Ob začetku injiciranja boste slišali "1. KLIK".



Slika P

12. Držite na kožo

Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek držite ob koži in opazujte pregledno okno.

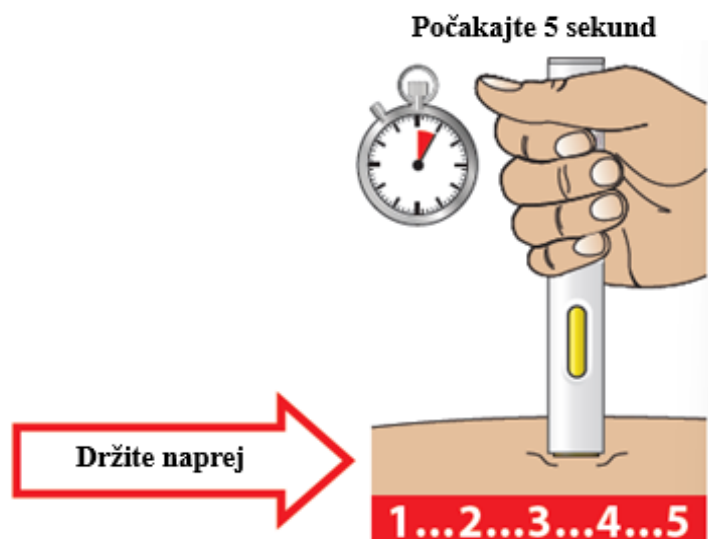
Okno se bo popolnoma obarvalo rumeno (glejte sliko Q) in slišali boste »2. KLIK«. To lahko traja do 15 sekund.



Slika Q

13. Počakajte 5 sekund

Nadaljujte z držanjem napolnjenega injekcijskega peresnika navdzol ob kožo in počakajte 5 sekund, ko se okence obarva rumeno, da se prepričate, da ste injicirali vso zdravilo (glejte sliko R).



Slika R

14. Odstranite napolnjen injekcijski peresnik s kože

- Napolnjen injekcijski peresnik Yesintek dvignite naravnost navzgor s kože (glejte sliko S).
- Rumeni pokrovček igle se bo raztegnil, da se zaklene na svoje mesto in pokrije iglo.

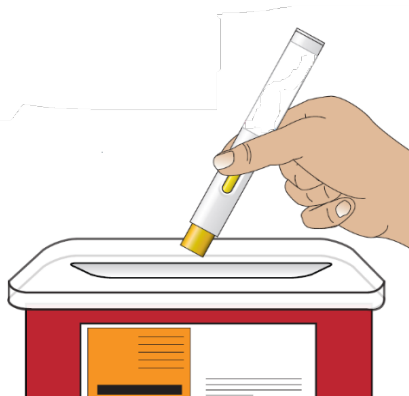


Slika S

Po injiciranju

15. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek zavržite

Rabljeni napolnjeni injekcijski peresnik Yesintek zavržite v posodo za ostre predmete (glejte sliko T)



Slika T

Če nimate posode za odlaganje ostrih predmetov, lahko uporabite gospodinjsko posodo, ki je:

- izdelana iz trpežne plastike,
- se lahko zapre s tesnim prilegajočim, odpornim proti prebadanju, ne da bi lahko ostri predmeti prebodli posodo,
- pokončna in stabilna med uporabo,
- odporna na puščanje in
- ustrezno označena za opozarjanje na nevarne odpadke v posodi.

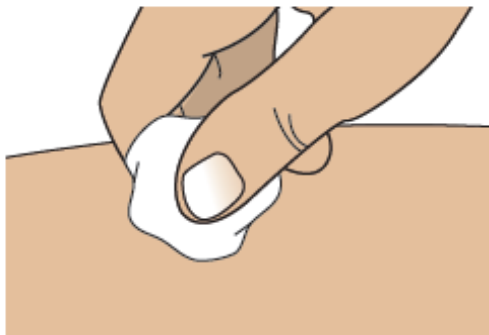
Ko je vaša posoda za odstranjevanje ostrih predmetov skoraj polna, boste morali upoštevati lokalne smernice za pravi način odstranjevanja posode za ostre predmete. Morda obstajajo državni ali lokalni zakoni o tem, kako morate zavreči uporabljene igle in brizge.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne odvrzite** v gospodinjske smeti, razen če to dovoljujejo smernice lokalne skupnosti.

Uporabljene posode za odstranjevanje ostrih predmetov **ne reciklirajte**.

16. Preverite mesto injiciranja

- Če na mestu injiciranja pride do krvavitve, lahko na mesto injiciranja pritisnete vato ali zloženec iz gaze (glej sliko U).
- Če je potrebno, lahko mesto injiciranja prekrijete z obližem.



Slika U