PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji mijeloma primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta i formulirana je s pH-vrijednošću 5,7 do 6,3. Osmolalnost otopine iznosi 266 do 326 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Crohnova bolest
Yesintek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

4.2 Doziranje i način primjene

Yesintek koncentrat za otopinu za infuziju je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti. Yesintek koncentrat za otopinu za infuziju se smije upotrijebljavati samo za intravensku uvodnu dozu.

Doziranje
Crohnova bolest
Liječenje lijekom Yesintek treba se započeti s jednom intravenskom dozom temeljenoj na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka Yesintek od 130 mg kako je navedeno u Tablici 1 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 1 Inicijalno intravensko doziranje lijeka Yesintek

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	**Preporučena doza[a]**	**ica Yesintek od 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

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Yesintek otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja sa Yesintek u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke doziranja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Yesintek u liječenju Crohnove bolesti u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Yesintek 130 mg je samo za intravensku primjenu. Treba se primijeniti tijekom najmanje jednog sata. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumabom primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih s ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka Yesintek u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Yesintek u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Yesintek se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Yesintek. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijekom Yesintek. Bolesnici koji primaju Yesintek moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a Yesintek se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti
Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena lijeka Yesintek kod tih bolesnika.

Sve je bolesnike potrebno pratiti zbog mogućnosti pojave nemelanomskog karcinoma kože, a naročito bolesnike koji su stariji od 60 godina, bolesnike s dugoročnim liječenjem imunosupresivima u anamnezi i bolesnike koji su se liječili PUVA terapijom (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti
Sistemske
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem, a primjena lijeka Yesintek mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom
Reakcije povezane s infuzijom bile su zapažene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju, bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se uoči ozbiljna ili po život opasna reakcija, mora se uvesti prikladno liječenje i ustekinumab se mora prestati primjenjivati.

Respiratorne
Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji
U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi lijeku ustekinumab u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Yesintek, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja
Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno sa lijekom Yesintek. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje ustekinumabom barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke

koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju lijek Yesintek mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i ustekinumaba ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Ustekinuamab nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti prikladno liječenje. Liječenje ustekinumabom se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih s ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj polisorbata 80 (E433)
Yesintek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 130 mg/26 ml, što odgovara 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije te stoga bolesnike/njegovatelje treba uputiti da obavijeste svog/njihovog liječnika ako imaju bilo koju alergiju za koju znaju.

Sadržaj natrija
Yesintek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Yesintek se razrjeđuje otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno sa ustekinumabom.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

. U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti lijeku ustekinumab, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ustekinumab tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.
Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u

ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje sa ustekinumabom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja ustekinumabom za zenu.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava
Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost Yesintek u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina

Tablica 2 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih	Učestalost: nuspojave sustava, MedDRA
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godine u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godina; 1,7 godinu za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godina za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godini praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46

kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godina; 1,7 godinu za ispitivanja psorijatične bolesti,0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godina za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godini praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom kolorektalni karcinom, i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju
U ispitivanjima uvodnog intravenskog liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nisu bili prijavljeni događaji anafilaksije ili druge ozbiljne reakcije na infuziju nakon jedne intravenske doze. U tim ispitivanjima, 2,2% od 785 bolesnika koji su primali placebo i 1,9% od 790 bolesnika liječenih preporučenom dozom ustekinumaba prijavilo je štetne događaje koji su se pojavili tijekom ili unutar jednog sata od infuzije. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno s 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, Anatomsko-terapevtska kemikalija (ATK) oznaka: L04AC05.

Yesintek je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske

agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/en

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskih citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom izraženim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Stoga nije vjerojatno da će ustekinumab doprinijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanica koje nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, a oba citokina sudjeluju u imunosnim funkcijama; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s imunosno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis, na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Crohnova bolest
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti od engl. *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokrantnuu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (od engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti Tablicu 1, dio 4.2), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgublili

odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 3). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 3: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo n = 247	**Preporučena doza ustekinumaba n = 249**	**Placebo n = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba n = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja s ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2.

Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka ustekinumab otopine za injekciju (bočica) i otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **n = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana n = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana n = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike

koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (od engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* [SES-CD]), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini s ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u udnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom.

Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom ustekinumaba u bolesnika s Crohnovom bolešću. Nije zabilježena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon preporučene intravenske uvodne doze, medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu, uočen 1 sat nakon infuzije, bio je 126,1 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.
Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s, Crohnovom bolesti, psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg

Posebne populacije
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja s intravenskim ustekinumabom na starijim ili pedijatrijskim bolesnicima.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost kliren sa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari
EDTA dinatrijeva sol dihidrat

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
L-metionin
Polisorbat 80 (E433)
Saharoza
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Yesintek se treba razrijediti jedino s 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida. Yesintek se ne smije primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine
Ne zamrzavati.

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 12 sati na temperaturi 25°C. Ne vraćati u hladnjak.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

26 ml otopine u bočici od 30 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj obloženim čepom od butilne gume. Yesintek je dostupan u pakiranju sa 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u bočici s lijekom Yesintek ne smije se tresti. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica ili promjene boje. Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice.

<u>Razrjeđivanje</u>
Yesintek koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti i pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Yesintek koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 4.2, Tablicu 1). Jedna bočica lijeka Yesintek od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba. Koristite samo cijele bočice lijeka Yesintek.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Yesintek koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Yesintek koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka Yesintek iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici treba biti 250 ml. Lagano promiješajte.

4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije primjene. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, infuziju je potrebno završiti unutar 12 sati od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim, sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14 veljače 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji mijeloma primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
Otopina za injekciju.

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Otopina za injekciju.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Otopina za injekciju.

Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta i formulirana je s pH-vrijednošću 5,7 do 6,3. Osmolalnost otopine iznosi 274 do 342 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza
Yesintek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza
Yesintek je indiciran za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)
Yesintek, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest
Yesintek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

4.2 Doziranje i način primjene

Yesintek je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Yesintek indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza
Liječenje lijekom Yesintek preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg
Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, tablicu 4).

Psorijatični artritis (PsA)
Liječenje lijekom Yesintek preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja s lijekom Yesintek u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke doziranja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Yesintek u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece s psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

Pedijatrijska plak psorijaza
Preporučena doza lijeka Yesintek u dobi od 6 godina i starijih temeljena na tjelesnoj težini prikazana je ispod (Tablica 1 i 2). Yesintek se mora primjenjivati u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica 1: Preporučena doza lijeka Yesintek za pedijatrijsku psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumena injekcije (ml) za bolesnike tjelesne težine < 60 kg treba primijeniti sljedeću formulu: tjelesna težina (kg) x 0,0083 (ml/kg) ili vidjeti Tablicu 2. Dobiveni volumen treba zaokružiti na najbližih 0,01 ml i primijeniti koristeći graduiranu štrcaljku volumena 1 ml. Za pedijatrijske bolesnike koji trebaju primiti manje od pune doze od 45 mg dostupna je bočica od 45 mg.

Tablica 2: Injekcijski volumeni lijeka Yesintek za pedijatrijske bolesnike s psorijazom < 60 kg

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (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

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (ml)
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmotriti prekid liječenja.

Crohnova bolest
U režimu liječenja, prva doza lijeka Yesintek se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Yesintek treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Yesintek. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Yesintek, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja sa Yesintek u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke doziranja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Yesintek u liječenju Crohnove bolesti u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Yesintek 45 mg u bočicama ili 45 mg i 90 mg u napunjenim štrcaljkama se primjenjuje samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati Yesintek nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu otopine lijeka Yesintek prema uputstvima

navedenim u uputi o lijeku.

Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Za daljnje upute o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumabom primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih s ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka Yesintek u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Yesintek u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Yesintek se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Yesintek. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene ustekinumabom. Bolesnici koji primaju Yesintek moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora stalno pratiti, a Yesintek se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti
Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena lijeka Yesintek kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože

(vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti
Sistemske
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem, a primjena lijeka Yesintek mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne
Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji
U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Yesintek, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja
Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno sa lijekom Yesintek. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati.

Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom Yesintek barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju Yesintek mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba.

U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka Yesintek ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti prikladno liječenje. Liječenje lijekom Yesintek mora se prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj polisorbata 80 (E433)

Za napunjenu štrcaljku i bočicu od 45 mg
Yesintek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki/bočici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije, stoga bolesnika/njegovatelja treba uputiti da obavijeste svog/bolesnikovog liječnika ako oni ili njihovo dijete imaju bilo koju alergiju za koju znaju.

Za napunjenu štrcaljku od 90 mg
Yesintek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki od 90 mg/ml, što odgovara 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije te stoga bolesnike/njegovatelje treba uputiti da obavijeste svog/njihovog liječnika ako oni ili njihovo dijete imaju bilo koju alergiju za koju znaju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno sa ustekinumabom.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima

tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT, NSAIL -ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti lijeku ustekinumab, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje sa ustekinumabom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja ustekinumabom za majku.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava
Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost Yesintek u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 3 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava, MedDRA	**Učestalost: nuspojave**
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godine u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godina; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godini praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-

godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godinu izloženosti, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godina; 1,7 godinu za ispitivanja psorijatične bolesti,0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godina za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godini praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom).Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom kolorektalni karcinom, i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju
Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze i psorijatičnog artritisa s ustekinumabom, osip i urtikarija pojedinačno su primijećeni kod < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji
Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno u 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Yesintek je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/en.

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgGlκ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12R□1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12R□1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis, Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis, na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (Odrasli bolesnici)
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje, slijepog procijenitelja ishoda, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji su imali nepodnošenje liječenja ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab dobili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo grupu, primali su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na dobivanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (eng. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na prvu vizitu), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i utjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo grupu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab dobili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je

slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo grupu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji su imali nepodnošenje liječenja ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procjenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12 tjednog aktivno kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom 90 mg u tjednima 0 i 4.

Karakteristike osnovne bolesti bile su uglavnom konzistentne kroz sve liječene grupe u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom polaznog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom polazne zahvaćene površine tijela (eng. *Body Surface Area*) BSA ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (eng. *Dermatology Life Quality Index*) DLQI od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanja psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanja psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primijećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarni mjera ishoda ovih ispitivanja bio je udio bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablicu 4 i 5).

Tablica 4. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor n (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor n (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor n (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog n (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor n (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor n (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor n (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor n (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor n (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog n (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor n (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor n (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).

[b] PGA = (eng. *Physician Global Assessment*) Globalna procjena liječnika.

Tablica 5. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3

	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor n (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor n (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor n (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGAb pročišćenog ili minimalnog n (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor n (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor n (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.

[b] $p = 0,012$ za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz stalno liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem ($p < 0,001$). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na placebo (prekid liječenja) ($p < 0,001$). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo grupu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo grupi i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim grupama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju eng. *Nail Psoriasis Severity Index*), sažetih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analognoj skali (eng. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj grupi liječenoj ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (eng. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj grupi liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (Odrasli bolesnici)

Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 927 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos nesteroidnoj protuupalnoj (NSAIL) terapiji ili antireumatskoj terapiji koja modificira tijek bolesti (DMARD).

U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu

interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi
Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema American College of Rheumatology (ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su niže u Tablici 6.

Tablica 6 Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

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

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

[c] p = NS

[d] Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (BSA, engl. *body surface area*) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignutisu za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednupostignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor
Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Omjer bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijska plak psorijaza

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, te kvalitete života povezane sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u dobi od 6 godina i starijih.

Adolescentni bolesnici

Djelotvornost ustekinumaba ispitivana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije u 0. i 4. tjednu, a zatim je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana (q12w). U 12. tjednu, bolesnici liječeni placebom prešli su na primanje ustekinumaba.

Bolesnici s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarni ishod bio je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarni ishod uključivao je PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)), promjenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) u 12. tjednu. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem, u usporedbi s placebom (Tablica 7).

Nakon prve primjene ispitivanog pripravka, svim bolesnicima je praćena djelotvornost liječenja do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA skor čist (0) ili minimalan (1) i udjelom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje skupina liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve posjete nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52. tjedan (Tablica 7).

Tablica 7: Sažetak primarnih i sekundarnih ishoda u 12. i 52. tjednu

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS) (dob od 12 do 17 godina)			
	12. tjedan		52. tjedan
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	n (%)	n (%)	n (%)
Broj randomiziranih bolesnika	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD) [d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

a $p < 0,001$

b CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za procjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 indicira da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

c $p = 0,002$

d PedsQL: PedsQL Zbroj ukupne skale je općenita mjera kvalitete života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu u djece i adolescenata. Za placebo skupinu u 12. tjednu, N = 36

e $p = 0,028$

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja kroz 12. tjedan, djelotvornost u primarnom ishodu (69,4% odnosno 67,6%) je općenito bila usporediva u obje skupine, s preporučenom dozom i s polovinom preporučene doze, premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu za višu razinu kriterija učinkovitosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna, djelotvornost je općenito bila više i bolje održana u skupini koja je primala preporučenu dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen skroman gubitak djelotvornosti prema kraju svakog 12 tjednog intervala primjene. Sigurnosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze bili su usporedivi.

Djeca
Djelotvornost ustekinumaba ispitivala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, neusporednog, multicentričnog ispitivanja faze 3 (CADMUS Jr.). Bolesnici su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 te zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su do 12. tjedna postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednosti dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. tjedna. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i

kvalitete života povezane sa zdravljem (Tablica 8).

U svih je bolesnika praćena djelotvornost liječenja tijekom razdoblja do 52 tjedna nakon prve primjene ispitivanog lijeka. Udio bolesnika kod kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. tjednu, pri prvom posjetu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA skor 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. tjedna (Tablica 8).

Tablica 8: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (dob od 6 do 11 godina)		
	12. tjedan	**52. tjedan**
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	n (%)	n (%)
Uključeni bolesnici	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti od engl. *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Mjera primarnog ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (od engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka za lijeka Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalon je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgublili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 9). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 9: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo n = 247	**Preporučena doza ustekinumaba n = 249**	**Placebo n = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba n = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja s ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 10).

Tablica 10: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **n = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana n = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana n = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s ustekinumabom, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do

252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (od engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* [SES-CD]), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini s ustekinumabom (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u udnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (od engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom.

Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolešću, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bilo je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika s psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika s psorijazom.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija
Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika s psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba.

Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika s psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje
Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika s psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku
U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika s psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u grupi od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u grupi s 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika s psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka
Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8

tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja na starijim bolesnicima.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika s psorijazom azijskog i neazijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo indikacija o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke bila je usporediva. Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika s psorijazom liječenih dozom za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika s psorijazom u dobi od 12 do 17 godina (CADMUS) liječenih s pola preporučene doze temeljene na tjelesnoj težini bile su općenito niže od onih kod odraslih bolesnika.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje faze 1, CNTO1275CRD1003, ispitivanje interakcije lijekova, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istodobno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za

protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
Polisorbat 80 (E433)
Saharoza
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
2 godine

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
3 godine

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
3 godine

Pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kada je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke (novi rok valjanosti kod čuvanja na sobnoj temperaturi). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30°C), ne smije se više vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
Bočicu ili napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

<u>Yesintek 45 mg otopina za injekciju</u>
0,5 ml otopine u bočici od 2 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj obloženim čepom od butilne gume.

<u>Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki</u>
0,5 ml otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i pokrovom igle. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 mL otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i pokrovom igle. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Yesintek je dostupan u pakiranju sa 1 bočicom ili u pakiranju sa 1 napunjenom štrcaljkom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u bočici s lijekom Yesintek ili napunjena štrcaljka ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica ili promjena boje. Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, Yesintek treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za uporabu dane su u uputi o lijeku.

Yesintek ne sadrži konzervanse i stoga se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u bočici ili štrcaljki ne smije primijeniti. Yesintek se isporučuje kao sterilna bočica za jednokratnu upotrebu ili napunjena štrcaljka za jednokratnu upotrebu. Štrcaljka, igla i bočica nikada se ne smiju ponovo upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kod primjene jednodozne bočice preporučuje se korištenje štrcaljke volumena 1 ml i igle veličine 27 G / ½ inča (13 mm).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
EU/1/24/1892/001

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
EU/1/24/1892/002

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/24/1892/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14 veljače 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji mijeloma primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Otopina za injekciju.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Otopina za injekciju.

Otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta i formulirana je s pH vrijednošću od 5,7 do 6,3.
Osmolalnost otopine je 274 do 342 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza
Yesintek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)
Yesintek, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest
Yesintek je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα, ili imaju medicinske kontraindikacije za te terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Yesintek je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Yesintek indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza
Liječenje lijekom Yesintek preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg
Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, tablicu 2).

Psorijatični artritis (PsA)
Liječenje lijekom Yesintek preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja s lijekom Yesintek u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke doziranja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Yesintek u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece s psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Primjena napunjene brizgalice nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika. Za informacije o doziranju i načinu primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina s psorijazom vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za napunjenu štrcaljku.

Crohnova bolest
U režimu liječenja, prva doza lijeka Yesintek se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Yesintek treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).
U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja ustekinumabom. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje ustekinumabom, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Ispitivanja s lijekom Yesintek u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke doziranja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Yesintek u liječenju Crohnove bolesti u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Yesintek 45 mg i 90 mg u napunjenim brizgalicama primjenjuje se samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati Yesintek nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu otopine lijeka Yesintek prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Za daljnje upute o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Infekcije
Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis

uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka Yesintek u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Yesintek u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Yesintek se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka Yesintek. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka Yesintek. Bolesnici koji primaju Yesintek moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati , a Yesintek se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti
Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti
Sistemske
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem, a primjena lijeka Yesintek mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne
Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji
U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom Yesintek, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja
Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno sa lijekom Yesintek. Nisu provedena posebna ispitivanja

kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom Yesintek barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju Yesintek mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom Yesintek ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija
U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba.

U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka Yesintek ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija
Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li Yesintek utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože
Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti prikladno liječenje. Liječenje lijekom Yesintek mora se prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom
Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije
Stariji
Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj polisorbata 80 (E 433)

Za 45 mg napunjene brizgalice
Yesintek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj napunjenoj brizgalici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije, stoga bolesnika/njegovatelja treba uputiti da obavijeste svog/bolesnikovog liječnika ako imaju bilo koju alergiju za koju znaju.

Za 90 mg napunjene brizgalice
Yesintek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj napunjenoj brizgalici od 90 mg/ml, što odgovara 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije, stoga bolesnika/njegovatelja treba uputiti da obavijeste svog/bolesnikovog liječnika ako imaju bilo koju alergiju za koju znaju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom Yesintek.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća
Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i još 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Yesintek mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Yesintek za ženu.

Plodnost
Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz Yesintek bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava
Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 1 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti
U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je

0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost od 15 205 bolesnik-godina, u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog raka kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika s bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti
Tijekom kontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja ustekinumaba u indikaciji psorijaze i psorijatičnog artritisa, i osip i urtikarija zabilježeni su u manje od 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Yesintek je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskih citokina interleukina IL-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom izraženim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati za IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Stoga nije vjerojatno da će ustekinumab doprinijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanica koje nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritične stanice, a oba citokina sudjeluju u imunosnim funkcijama; IL-12

stimulira stanice prirodne ubojice (NK) i pokreće diferencijaciju CD4+ T stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 povezana je s imunosno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija
Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (Odrasli bolesnici)
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje, slijepog procijenitelja ishoda, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji su imali nepodnošenje liječenja ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab dobili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu, primali su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na dobivanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na prvu vizitu), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab dobili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji su imali nepodnošenje liječenja ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procijenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12 tjednog aktivno kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno),

ustekinumabom 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom 90 mg u tjednima 0 i 4.

Karakteristike osnovne bolesti bile su uglavnom konzistentne kroz sve liječene skupine u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom polaznog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom polazne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanja psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanja psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primijećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bio je udio bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti Tablice 2 i 3).

Tablica 2. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).

[b] PGA (engl. *Physician Global Assessment*) = Globalna procjena liječnika.

Tablica 3. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGAb pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.

[b] $p = 0,012$ za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz stalno liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem ($p < 0,001$). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na placebo (prekid liječenja) ($p < 0,001$). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), sažetih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl.*Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (Odrasli bolesnici)

Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 927 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos nesteroidnoj protuupalnoj (NSAIL) terapiji ili antireumatskoj terapiji koja modificira tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis s perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više

od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi
Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4 u nastavku.

Tablica 4 Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			**Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2**		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 odgovor,N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 odgovor,N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broje bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$
[c] $p = NS$
[d] Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor
Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem
Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Omjer bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije u pedijatrijskoj primjeni). Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji s psorijazom te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Crohnova bolest
Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka za Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (Tablica 5). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 5: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2.

Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencionalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

c nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili s primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija
Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule
U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u udnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem
Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su

statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom.

Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost
Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolesti, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest. Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bilo je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika s psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika s psorijazom.

Distribucija
Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija
Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija
Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika s psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba.

Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza
Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika s psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje
Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne

ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika s psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku
U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika s psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini s 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika s psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka
Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije
Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja na starijim bolesnicima.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika s psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo indikacija o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke ili napunjene brizgalice bila je usporediva.

Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Regulacija enzima CYP450
Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje faze 1, CNTO1275CRD1003, ispitivanje interakcije lijekova, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n=18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istodobno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
Polisorbat 80 (E 433)
Saharoza
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
3 godine

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
3 godine

Pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum

kada je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene brizgalice (novi rok valjanosti kod čuvanja na sobnoj temperaturi). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se napunjena brizgalica čuva na sobnoj temperaturi (do 30°C), ne smije se više vraćati u hladnjak. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
0,5 mL otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika. Štrcaljka je uklopljena u napunjenu brizgalicu.

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
1 ml otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika. Štrcaljka je uklopljena u napunjenu brizgalicu.

Yesintek je dostupan u pakiranju od 1 napunjene brizgalice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u napunjenoj brizgalici Yesintek ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica ili promjena boje. Otopina je bistra, bezbojna do blijedo žuta. Lijek se ne smije upotrijebiti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, Yesintek treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu (otprilike pola sata). Detaljne upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Yesintek ne sadrži konzervanse i stoga se se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u brizgalici ne smije primijeniti. Yesintek se isporučuje kao sterilna napunjena brizgalica za jednokratnu upotrebu. Napunjena brizgalica nikada se ne smije ponovno upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/24/1892/005

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/24/1892/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14 veljače 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Biocon Biologics Limited.
Block No. Bl , 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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne,
Dublin,
D09 C6X8
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80 , saharoza, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
130 mg/26 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Samo za jednokratnu primjenu.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6 POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja. Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

130 mg/26 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA BOČICU (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
45 mg/0,5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6 POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yesintek 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI BOČICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
45 mg/0,5 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6 POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yesintek 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER SA ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

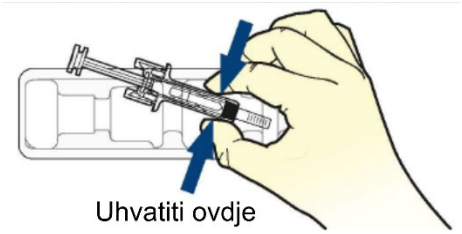
Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

Supkutana primjena



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
90 mg/1 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti. Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yesintek 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER SA ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 90 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

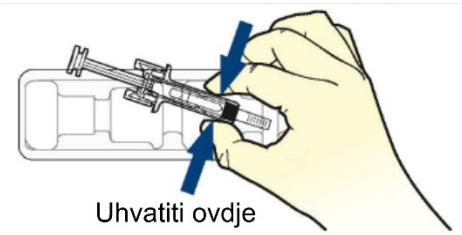
Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

Supkutana primjena



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 90 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
45 mg/0,5 ml
1 jednodozna napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yesintek 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE BRIZGALICE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE BRIZGALICE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
90 mg/1 ml
1 jednodozna napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi:_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1892/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yesintek 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE BRIZGALICE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yesintek 90 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako će Vam Yesintek biti primijenjena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yesintek i za što se koristi

Što je Yesintek
Yesintek sadrži djelatnu tvar 'ustekinumab', monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju 'imunosupresivi'. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi

Yesintek se koristi za liječenje umjerene do teške Crohnove bolesti – u odraslih.

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijeka Yesintek. Liječnik će provjeriti

kakvo Vam je zdravstveno stanje prije primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja Yesintek. Pogledajte dio 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4 za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Yesintek**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju ili ako imate abnormalne otvore na koži (fistule)**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija sa lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih lijekom Yesintek primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s Crohnovom bolesti, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što

je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete ijekom Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži natrij
Yesintek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego Vam se primijeni, Yesintek se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na dijeti koja zahtijeva nizak unos natrija.

Yesintek sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 130 mg/26 ml, što odgovara 0,4 mg/ml (0,6 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će Vam Yesintek biti primijenjena

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u dijagnozi i liječenju Crohnove bolesti.

Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primijenit će Vam liječnik, putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu) tijekom najmanje jednog sata. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Yesintek trebate primiti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje lijek Yesintek
- Prvu dozu lijeka Yesintek za liječenje Crohnove bolesti daje liječnik u obliku infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu).

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni lijeka Yesintek.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite ili propustite doći na zakazanu primjenu doze lijeka, kontaktirajte svog liječnika i ponovno dogovorite posjetu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek
Nije opasno prekinuti primjenu Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije (‘anafilaksija’) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje Yesintek (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

Reakcije povezane s infuzijom – Ako se liječite zbog Crohnove bolesti, prva doza lijeka Yesintek daje se putem infuzije kap po kap (drip) u venu (infuzija u venu). Neki bolesnici su doživjeli ozbilju alergijsku reakciju tijekom infuzije.

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- Infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva ('celulitis') je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su

prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež (‘pruritus’)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica (‘paraliza lica’ ili ‘Bellova paraliza’), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze

- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek Yesintek 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se u bolnici ili na klinici i bolesnik ga neće morati čuvati ili rukovati s njime.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice s lijekom Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake “EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. ‘Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja’).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je proizvod bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sva razrijeđena otopina za infuziju ili sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yesintek sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L- metionin, polisorbat 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (podešavanje pH), kloridna kiselina (podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistar, bezbojan do blijedo žut koncentrat za otopinu za infuziju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 30 ml. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne,
Dublin,
D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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: 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

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za razrjeđivanje:

Yesintek koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti putem infuzije zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Yesintek koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 3, tablicu 1). Jedna bočica lijeka Yesintek od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Yesintek koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Yesintek koju trebate, za 2 bočice- uklonite 52 ml, za 3 bočice bacite 78 ml, za 4 bočice- uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka Yesintek iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, infuziju je potrebno završiti unutar 12 sati od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje
Ukoliko je potrebno, razrijeđena infuzijska otopina se može čuvati na sobnoj temperaturi. Infuziju je potrebno završiti unutar 12 sati od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici. Nemojte zamrzavati. Ne vraćati u hladnjak nakon razrjeđivanja.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ukoliko ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Yesintek , molimo pažljivo pročitajte ove informacije.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako primjenjivati Yesintek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1 Što je Yesintek i za što se koristi

Što je Yesintek
Yesintek sadrži djelatnu tvar 'ustekinumab', monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju 'imunosupresivi'. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi
Yesintek se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Yesintek će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Yesintek se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Yesintek se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Yesintek radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.
  Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijeka Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijeka Yesintek. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Yesintek. Pogledajte dio 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4 za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Yesintek**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija sa lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih lijekom Yesintek primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži polisorbat 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki/bočici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Yesintek

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je Yesintek namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Yesintek potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Yesintek. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Yesintek primijenite će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu ('supkutano').
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Yesintek svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Yesintek koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Yesintek po kilogramu tjelesne težine.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Yesintek.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Yesintek.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Yesintek
- Yesintek se daje u obliku potkožne injekcije ('supkutano'). Na početku Vašeg liječenja injekciju Yesintek mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Unatoč tome i u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju Yesintek. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku u tehnici primjene potkožne injekcije Yesintek (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Yesintek injekcijom pogledajte dio 'Upute za primjenu' na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Yesintek nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu Yesintek od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu

vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije (‘anafilaksija’) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje Yesintek (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva ('celulitis') je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok

se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež (‘pruritus’)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje, svrbež, crvenilo i bol na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica (‘paraliza lica’ ili ‘Bellova paraliza’), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice s lijekom Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP"/"Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. 'Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja').
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je proizvod bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije Što Yesintek sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (podešavanje pH), kloridna kiselina (podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 2 ml. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne,
Dublin,
D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Yesintek davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Yesintek. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati Yesintek s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti bočice lijeka Yesintek. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

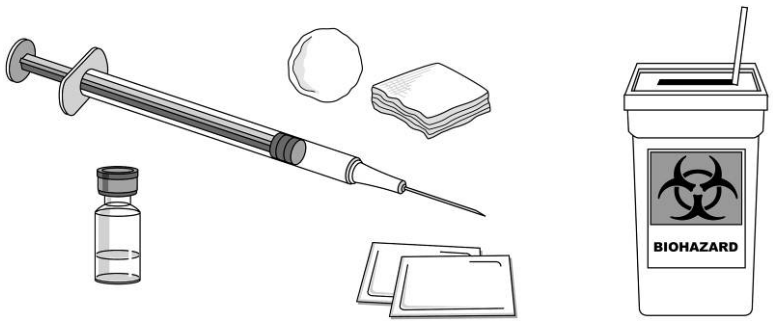
1. Provjerite količinu bočica i pripremite pribor:

Uzmite bočicu (bočice) iz hladnjaka. Ostavite bočicu da odstoji oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije.
Provjerite bočicu (bočice) kako biste bili sigurni

- da je količina bočica i jačina lijeka ispravna
- Ako je Vaša doza 45 mg ili manja, dobit ćete jednu bočicu Yesintek od 45 mg.
- Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije bočice lijeka Yesintek od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (na primjer jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom. Za svaku injekciju koristite novu iglu i štrcaljku.
- Bočica se ne smije upotrijebiti i mora se baciti ako:
- ako to nije pravi lijek
- ako je istekao rok valjanosti
- ako je bočica oštećena i zaštita pokidana
- ako otopina u bočici nije bistra, bezbojna do blijedo žuta
- ako je otopina promijenila boju ili je zamućena i sadrži strane čestice
- ako je otopina zamrznuta

Djeca čija je tjelesna težina manja od 60 kilograma, trebaju dozu manju od 45 mg. Budite sigurni da znate odgovarajuću količinu (volumen) koju treba izvaditi iz bočice i tip štrcaljke potreban za doziranje. Ukoliko ne znate potrebnu količinu ili tip štrcaljke, obratite se zdravstvenom radniku za daljnje upute.

Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje štrcaljku, iglu, antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte Sliku 1).



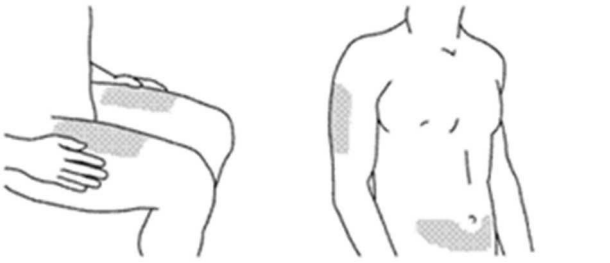
Slika 1

2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 2)

- Yesintek se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.

- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



*Površine obojene sivo preporučena su mjesta primjene injekcije.

Slika 2

Pripremite mjesta primjene injekcije
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- Nemojte ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.

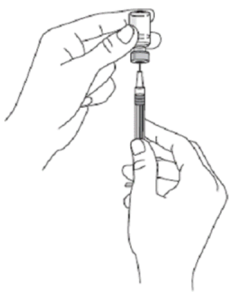
3. Pripremite dozu:

- Skinite poklopac s vrha bočice (pogledajte Sliku 3).



Slika 3

- Nemojte ukloniti čep.
- Očistite čep antiseptičkom maramicom.
- Stavite bočicu na ravnu površinu.
- Uzmite štrcaljku i uklonite poklopac igle.
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne neku površinu.
- Gurnite iglu kroz gumeni čep.
- Okrenite bočicu i štrcaljku naopako.
- Povucite klip štrcaljke kako bi napunili štrcaljku s količinom tekućine iz bočice koju Vam je propisao liječnik.
- Važno je da je igla uvijek u tekućini. Na taj način se sprječava stvaranje mjehurića u štrcaljki (pogledajte Sliku 4).



Slika 4

- Izvucite iglu iz bočice.

- Držite štrcaljku s iglom prema gore kako biste vidjeli ima li unutra mjehurića zraka.
- Ako ima mjehurića zraka, lagano lupkajte postrance dok mjehurići zraka ne odu do vrha štrcaljke (pogledajte Sliku 5).



Slika 5

- Zatim pritišćite klip dok se ne ukloni sav zrak (ali ne i tekućina).
- Nemojte odložiti štrcaljku ili dopustiti da igla da bilo što dotakne.

4. Primijenite dozu:

- Nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Kožu nemojte jako stisnuti.
- Uvucite iglu u/pod uhvaćeni nabor kože.
- Pritišćite klip štrcaljke palcem koliko ide, sve dok cijela količina tekućine ne bude ubrizgana. Gurajte polagano i ravnomjerno i dalje lagano držeći uhvaćeni nabor kože.
- Kada je klip pritisnut do kraja, izvucite iglu iz kože i pustite kožu.

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke i igle moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete. Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene igle i štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Prazne bočice, antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.

Proizvodi:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irska

Stavlja u promet:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ukoliko ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Yesintek, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako primjenjivati Yesintek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yesintek i za što se koristi

Yesintek sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi

Yesintek se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Yesintek će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Yesintek se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Yesintek se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Yesintek radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Yesintek. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Yesintek. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4 za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Yesintek**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili

ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži polisorbat 80 (E433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki/bočici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Yesintek

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je Yesintek namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Yesintek potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Yesintek. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Yesintek primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu („supkutano").
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Yesintek svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Yesintek koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Bočica od 45 mg je dostupna ako trebate primiti manje od pune doze od 45 mg.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Yesintek po kilogramu tjelesne težine.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Yesintek.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Yesintek.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Yesintek
- Yesintek se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano"). Na početku Vašeg liječenja injekciju Yesintek mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju Yesintek. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije Yesintek (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Yesintek injekcijom pogledajte dio „Upute za primjenu" na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Yesintek nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Yesintek od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek

Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje Yesintek (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.

- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja

ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus")
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica" ili „Bellova paraliza"), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Yesintek također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30°C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke s lijekom Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”/„Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Nakon datuma za bacanje zabilježenog na kutiji kada se lijek čuvao na sobnoj temperaturi, tj. dulje od 30 dana na 30 °C.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije Što Yesintek sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne,
Dublin,

D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

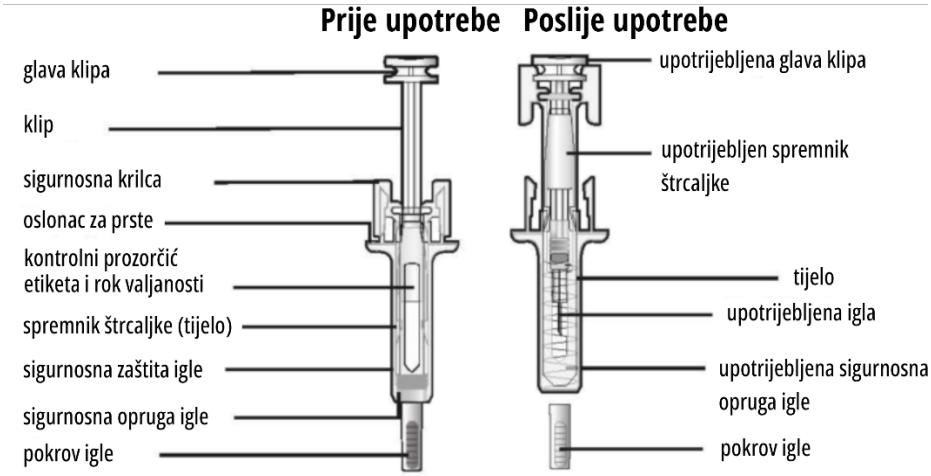
Ova uputa je zadnji put revidirana u 02/202.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Upute za primjenu injekcije

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Upute za primjenu injekcije lijeka Yesintek

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju Yesintek davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Yesintek. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati Yesintek s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Yesintek. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Nemojte pokušavati skinuti sigurnosnu zaštitu igle s napunjene štrcaljke.
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje
- Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna

Ako je Vaša doza 45 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku Yesintek od 45 mg. Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke Yesintek od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (npr. jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom.

- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- otopina u napunjenoj štrcaljki je bistra, bezbojna do blijedo žuta.
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.
- uzmite sve što Vam je potrebno i posložite na dobro osvijetljenu čistu i ravnu površinu. To

uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

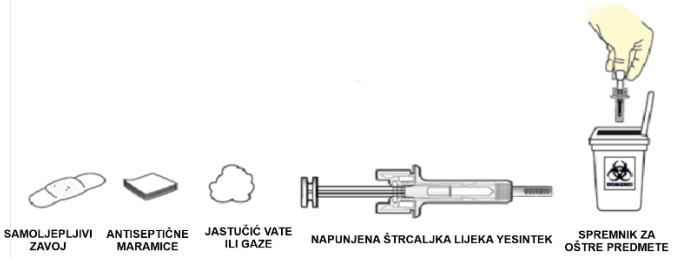
Informacije o uvjetima čuvanja

- Napunjene štrcaljke lijeka Yesintek moraju se do primjene čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C (36 °F do 46 °F) u originalnoj ambalaži radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati. Ne protresati.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se jednokratno čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (86 °F) najduže 30 dana u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon što se štrcaljka čuvala na sobnoj temperaturi, više se ne smije vraćati u hladnjak.
- Nakon 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi štrcaljka se mora baciti i ako nije upotrijebljena.

Pripremite pribor

Uzmite sve što Vam je potrebno i posložite na dobro osvijetljenu, čistu i ravnu površinu. To uključuje

- antiseptičke maramice,
- komadić vate ili gaze,
- i spremnik za odlaganje oštrih predmeta
- injekciju lijeka Yesintek s propisanom dozom (pogledajte sliku 2)

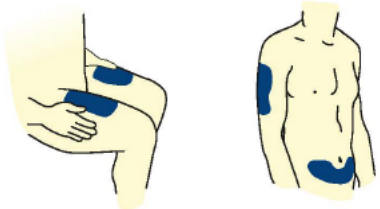


Slika 2

2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 3)

- Yesintek se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



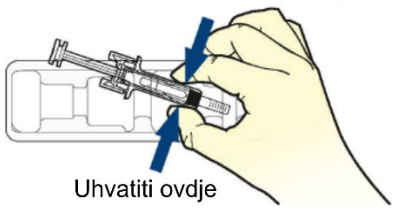
Slika 3.

* Plavo obojena područja su preporučena mjesta za primjenu injekcije.

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Odaberite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu radnu površinu.
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- Nemojte ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije. Prije davanja injekcije pričekajte da se koža osuši.

- Izvadite podložak sa štrcaljkom iz kutije.
- Odlijepite pokrov s podloška. Uhvatite štrcaljku za sigurnosnu zaštitu igle (kako je prikazano na slici 4) kako biste je izvadili iz podloška.

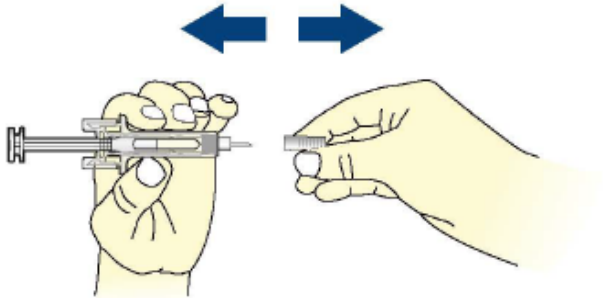


Slika 4

- Napunjenu štrcaljku držite tako da igla s pokrovom bude usmjerena prema gore.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 5):

- Zaštitnu kapicu igle ne smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke

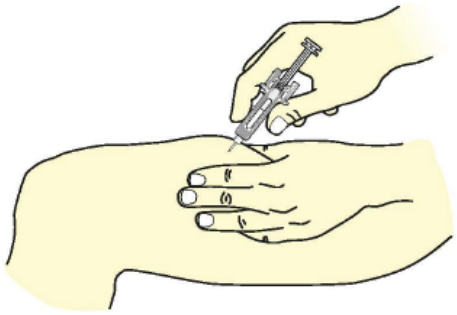


Slika 5

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

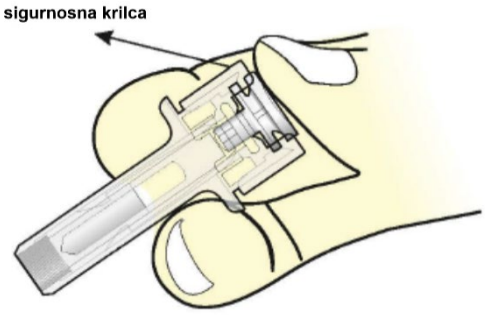
4. Primijenite dozu:

- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta.
- Nemojte jako stiskati.
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 6).



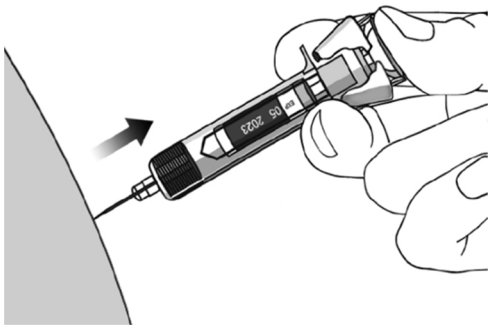
Slika 6

Primjenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca štitnika igle (pogledajte sliku 7).



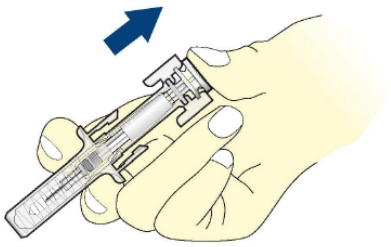
Slika 7

Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 8).



Slika 8

Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 9:



Slika 9

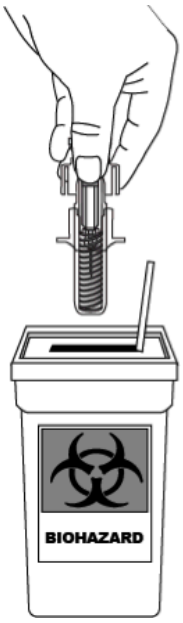
5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije

možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 10). Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima.
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 10

Proizvodi:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irska

Stavlja u promet:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ukoliko ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Yesintek, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako primjenjivati Yesintek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1 Što je Yesintek i za što se koristi

Što je Yesintek
Yesintek sadrži djelatnu tvar 'ustekinumab', monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju 'imunosupresivi'. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi
Yesintek se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Yesintek će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Yesintek se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Yesintek se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Yesintek radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijeka Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Yesintek. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Yesintek. Pogledajte dio 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4 za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na** Yesintek. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija sa lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili

ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih lijekom Yesintek primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži polisorbat 80 (E433)
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki od 90 mg/ml, što odgovara 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Yesintek

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je Yesintek namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Yesintek potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Yesintek. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Yesintek primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu ('supkutano').
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Yesintek svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Yesintek koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Bočica od 45 mg je dostupna ako trebate primiti manje od pune doze od 45 mg.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Yesintek po kilogramu tjelesne težine.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Yesintek.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Yesintek.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Yesintek
- Yesintek se daje u obliku potkožne injekcije ('supkutano'). Na početku Vašeg liječenja injekciju Yesintek mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Unatoč tome i u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju Yesintek. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije Yesintek (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Yesintek injekcijom pogledajte dio 'Upute za primjenu' na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više Yesintek nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Yesintek od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek

Nije opasno prekinuti primjenu Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije (‘anafilaksija’) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje Yesintek (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva ('celulitis') je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:

- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok

se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež (‘pruritus’)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica (‘paraliza lica’ ili ‘Bellova paraliza’), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Yesintek također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30°C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake "EXP"/"Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Nakon datuma za bacanje zabilježenog na kutiji kada se lijek čuvao na sobnoj temperaturi, tj. dulje od 30 dana na 30 °C.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6 'Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja').
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je proizvod bio snažno protresen.
- Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yesintek sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne,
Dublin,

D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

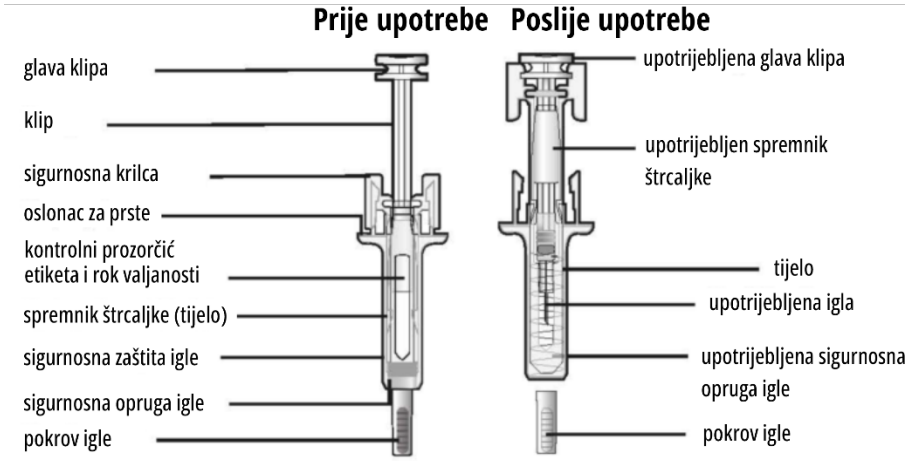
Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Upute za primjenu injekcije

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Yesintek davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Yesintek. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati Yesintek s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Yesintek. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Nemojte pokušavati skinuti sigurnosnu zaštitu igle s napunjene štrcaljke.
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje
- Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna
- Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Yesintek od 90 mg.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- otopina u napunjenoj štrcaljki je bistra, bezbojna do blijedo žuta.
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.
- uzmite sve što Vam je potrebno i posložite na dobro osvijetljenu čistu i ravnu površinu. To uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

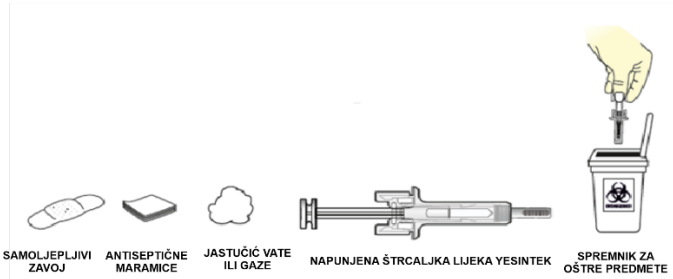
Informacije o uvjetima čuvanja

- Napunjene štrcaljke lijeka Yesintek moraju se do primjene čuvati u hladnjaku na temperaturi

od 2 °C do 8 °C (36 °F do 46 °F) u originalnoj ambalaži radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati. Ne protresati.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se jednokratno čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (86 °F) najduže 30 dana u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon što se štrcaljka čuvala na sobnoj temperaturi, više se ne smije vraćati u hladnjak.
- Nakon 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi štrcaljka se mora baciti i ako nije upotrijebljena.

Pripremite pribor
Uzmite sve što Vam je potrebno i posložite na dobro osvijetljenu, čistu i ravnu površinu. To uključuje

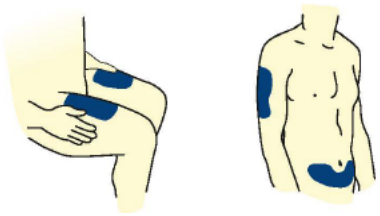
- antiseptičke maramice,
- komadić vate ili gaze,
- i spremnik za odlaganje oštrih predmeta,
- injekciju lijeka Yesintek s propisanom dozom (pogledajte sliku 2)



Slika 2

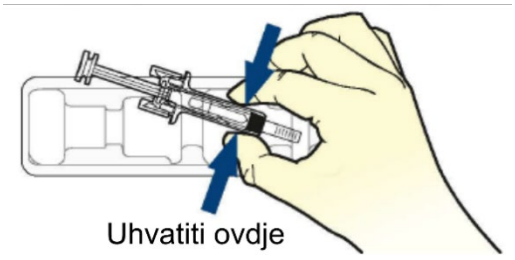
2. Odaberite i pripremite mjesta za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte Sliku 3)
- Yesintek se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primjeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.


Slika 3

* Plavo obojena područja su preporučena mjesta za primjenu injekcije.

Pripremite mjesta primjene injekcije
- Odaberite dobro osvijetljenu, čistu i ravnu radnu površinu.
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom. Nakon pranja ruku nemojte dodirivati lice niti kosu.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- Nemojte ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije. Prije davanja injekcije pričekajte da se koža osuši.
- Izvadite podložak sa štrcaljkom iz kutije
- Odlijepite pokrov s podloška. Uhvatite štrcaljku za sigurnosnu zaštitu igle (kako je prikazano na slici 4) kako biste je izvadili iz podloška.

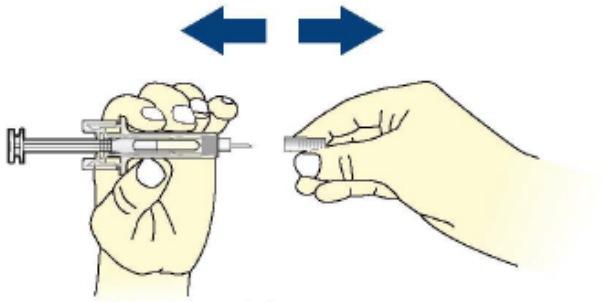


Slika 4

- Napunjenu štrcaljku držite tako da igla s pokrovom bude usmjerena prema gore.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 5):

- Zaštitnu kapicu igle ne smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke

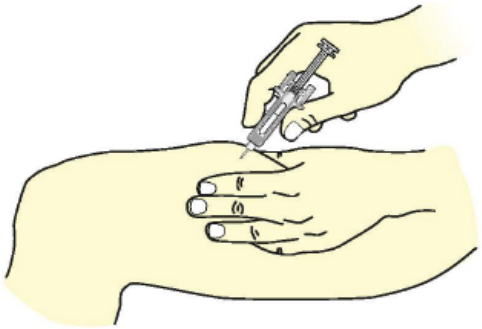


Slika 5

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

4. Primijenite dozu:

- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Nemojte jako stisnuti
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 6).



Slika 6

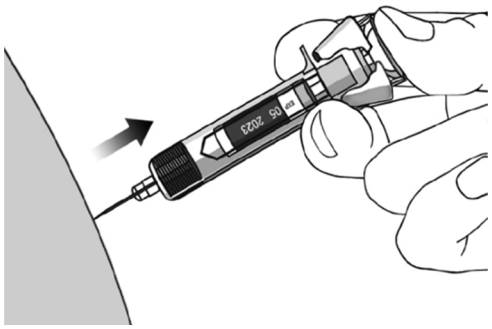
Primjenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca

štitnika igle (pogledajte sliku 7).



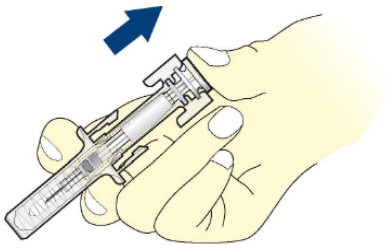
Slika 7

Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 8).



Slika 8

Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 9:



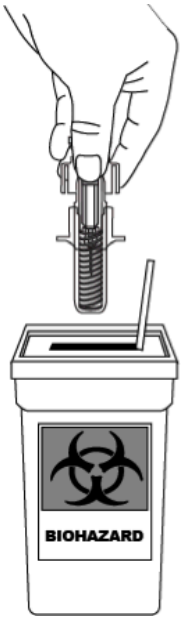
Slika 9

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 10). Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 10

Proizvodi:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irska

Stavlja u promet:
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako primjenjivati Yesintek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yesintek i za što se koristi

Što je Yesintek
Yesintek sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi
Yesintek se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Yesintek će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Yesintek se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te

lijekove, možete dobiti Yesintek radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti
- poboljšanja fizičke funkcije
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek

- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Yesintek. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Yesintek. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Yesintek**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.
Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni,

uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek napunjena brizgalica se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijazom jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini. Umjesto toga, kod djece u dobi od 6 ili više godina i adolescenata s psorijazom treba koristiti napunjenu štrcaljku ili bočicu.

Yesintek se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj napunjenoj brizgalici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,02 mg/0,5 ml (0,0003 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Yesintek

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Yesintek namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Yesintek potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Yesintek. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Yesintek primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano”).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Yesintek svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Yesintek
- Yesintek se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano”). Na početku Vašeg liječenja injekciju Yesintek mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju Yesintek. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije Yesintek (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Yesintek injekcijom pogledajte dio „Upute za uporabu” na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Yesintek nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Yesintek od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla
- česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, ili kožnih infekcija, ili herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice lijeka Yesintek također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene brizgalice. Datum

bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se brizgalica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene brizgalice lijeka Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP" / „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja").
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u brizgalici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yesintek sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednodoznu napunjenu brizgalicu od 1 ml. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne
Dublin D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu
Yesintek (ustekinumab) injekcija, za supkutanu primjenu
napunjena brizgalica

Pročitajte ove upute za uporabu svaki put kada koristite Yesintek napunjena brizgalicu. Moguće su nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

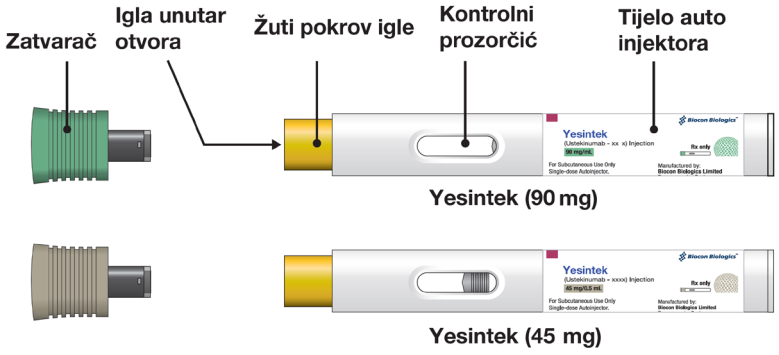
Važne informacije koje morate znati prije injiciranja lijeka Yesintek

- Yesintek je lijek na recept koji se ubrizgava pod kožu (supkutano) pomoću jednodozne napunjene brizgalice.
- Nemojte ponovno koristiti istu Yesintek napunjenu brizgalicu. Uvijek koristite novu Yesintek napunjenu brizgalicu za svaku injekciju.
- Vaš liječnik može odlučiti da Vam njegovatelj može dati injekcije kod kuće. Prije prvog davanja, Vi i Vaš njegovatelj trebate proći obuku o pravilnom načinu pripreme i injiciranja lijeka Yesintek.
- Nemojte injicirati sebi ili nekome drugome dok Vam liječnik ne pokaže kako pravilno injicirati Yesintek.
- Nemojte koristiti Yesintek napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti ili je oštećena.
- Ako je Vaša doza 45 mg, primit ćete jednu napunjena brizgalicu od 45 mg.
- Ako je Vaša doza 90 mg, primit ćete dvije napunjene brizgalice od 45 mg. Ako primate dvije napunjena brizgalice od 45 mg za dozu od 90 mg, morat ćete si dati dvije injekcije, jednu odmah za drugom.

Informacije o čuvanju

- Yesintek napunjenu brizgalicu čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C (36 °F i 46 °F).
- Yesintek napunjenu brizgalicu čuvajte u originalnoj kutiji kako biste je zaštitili od svjetlosti prije upotrebe.
- Po potrebi, Yesintek napunjena brizgalica može se čuvati na sobnoj temperaturi između 20 °C i 25 °C (68 °F i 77 °F) do 30 dana.
- Ne koristite Yesintek napunjenu brizgalicu ako je ostavljena na sobnoj temperaturi dulje od 30 dana. Bacite (zbrinite) Yesintek napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Za više informacija pogledajte korak 15.
- Ne zamrzavajte Yesintek napunjenu brizgalicu.
- Ne tresite Yesintek napunjenu brizgalicu.
- Yesintek i sve lijekove držite izvan dohvata djece.

Dijelovi Yesintek napunjene brizgalice



Slika A

Priprema lijeka Yesintek za injekciju

1. Izvadite 1 napunjenu brizgalicu Yesintek

Izvadite napunjenu brizgalicu Yesintek iz kutije i odložite je na čistu, ravnu površinu (pogledajte sliku B).

Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako kutija izgleda oštećeno ili ako je sigurnosna zaštita s evidencijom otvaranja oštećena.



Slika B

2. Provjerite napunjenu brizgalicu Yesintek

- Provjerite ima li oštećenja na napunjenoj brizgalici Yesintek (pogledajte sliku C).

Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako je oštećena.

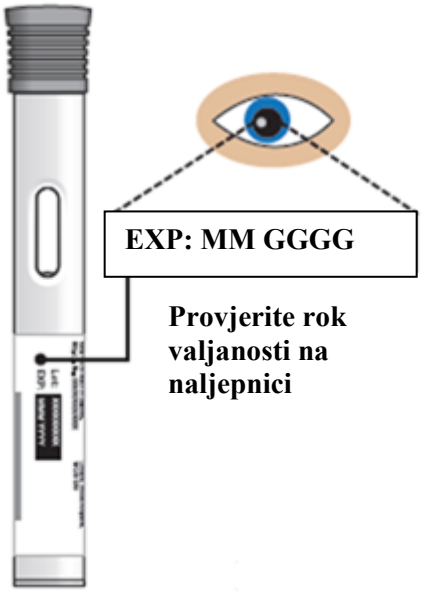


Slika C

3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti otisnut na naljepnici Yesintek napunjene brizgalice (pogledajte sliku D).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako joj je istekao rok valjanosti.



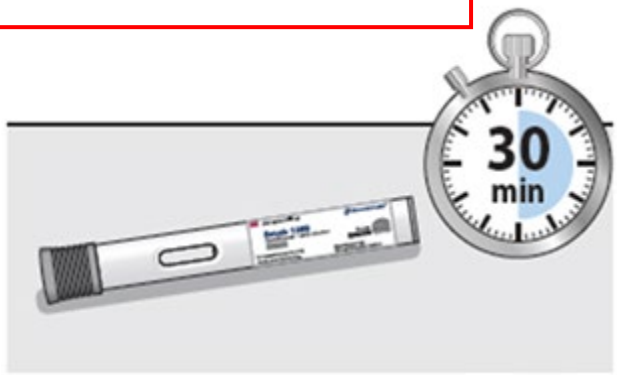
Slika D

4. Ostavite napunjenu brizgalicu Yesintek da se zagrije na sobnu temperaturu

- Ako je napunjena brizgalica Yesintek čuvana u hladnjaku, nakon vađenja iz hladnjaka ostavite je da odstoji oko 30 minuta kako bi se zagrijala na sobnu temperaturu. Ubrizgavanje hladnog lijeka može biti bolno (vidjeti sliku E).

Nemojte zagrijavati Yesintek na bilo koji drugi način. Na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili u blizini drugih izvora topline.

Nemojte skidati zatvarač brizgalice dok niste spremni za injiciranje.



Slika E

5. Pripremite potrebni pribor

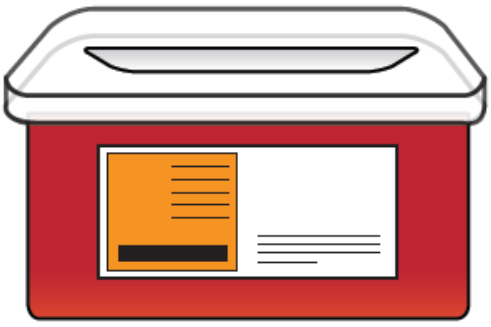
Pripremite sljedeći dodatni pribor koji nije priložen u pakiranju lijeka:

1 maramica natopljena alkoholom (pogledajte sliku F)



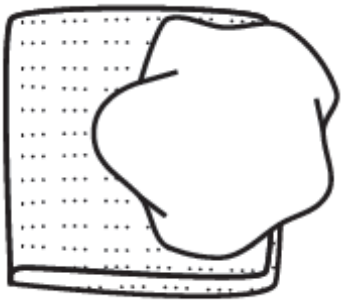
Slika F

1 Spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte sliku G). Pogledajte 15. korak za upute o tome kako baciti (zbrinuti) iskorištenu brizgalicu Yesintek.



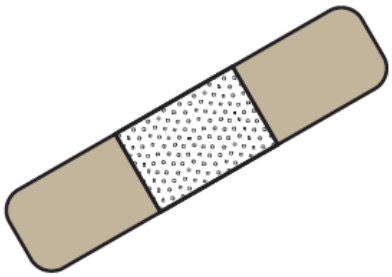
Slika G

1 jastučić od gaze ili kuglica vate (pogledajte sliku H)



Slika H

1 flaster (pogledajte sliku I)

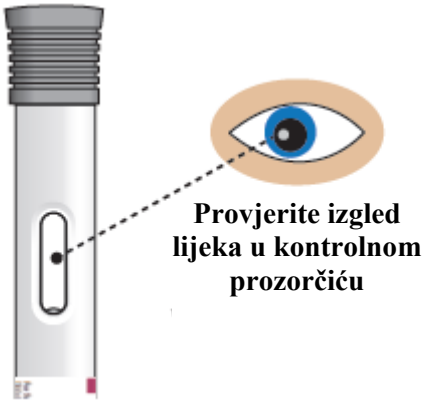


Slika I.

6. Provjerite lijek

Nakon što se napunjena brizgalica Yesintek zagrije na sobnu temperaturu, **provjerite lijek u kontrolnom prozorčiću** (pogledajte sliku J). Lijek bi trebao izgledati bistro i bezbojno do blijedo žuto. Normalno je vidjeti prisutne male mjehuriće zraka.

Ne koristite ako je lijek zamućen, ako je promijenio boju ili sadrži velike čestice.



Slika J

7. Odaberite mjesto injiciranja

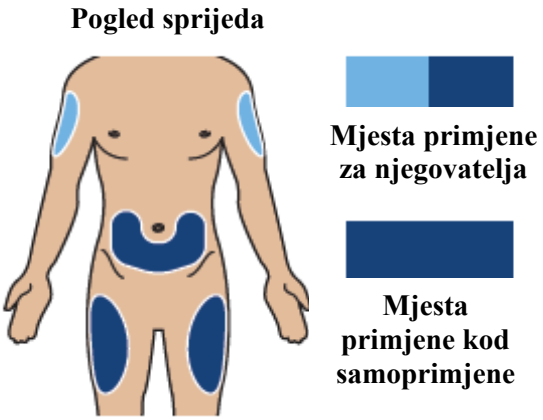
Prednji **dio bedra** (preporučeno) ili

- Područje **trbuha (abdomen),** najmanje 5 centimetara udaljeno od pupka.
- **Ako Vam njegovatelj daje injekciju,** možete koristiti i **vanjski dio nadlaktica** (vidjeti sliku K):

Nemojte injicirati u kožu koja je osjetljiva, s modricama, crvena, ljuskava ili tvrda.

Nemojte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

Uvijek izmjenjujte (rotirajte) mjesta injiciranja između injekcija. Mjesto u koje ćete injicirati mora biti udaljeno najmanje 5 centimetara od posljednjeg mjesta injiciranja.



Slika K

8. Operite ruke i očistite odabrano mjesto injiciranja

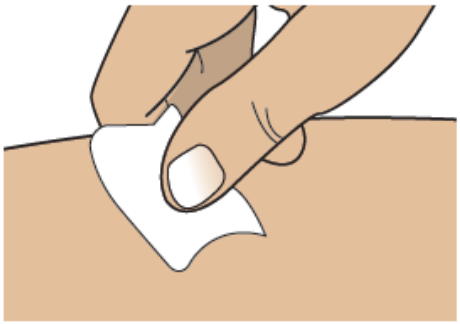
Dobro operite ruke sapunom i vodom (pogledajte sliku L).



Slika L

Očistite odabrano mjesto injiciranja alkoholnom maramicom (pogledajte sliku M). Zatim ostavite da se osuši na zraku.

Nemojte dodirivati, sušiti sušilom ili puhati po odabranom mjestu injiciranja nakon što ste ga očistili



Slika M

Ubrizgavanje lijeka Yesintek

9. Uklonite zatvarač napunjene brizgalice Yesintek i bacite ga

- Dok jednom rukom držite tijelo napunjene brizgalice Yesintek, drugom rukom povucite zatvarač ravno s brizgalice (pogledajte sliku N).
- **Bacite čep** u kućni otpad.

Nemojte vraćati zatvarač natrag na brizgalicu, to može oštetiti skrivenu iglu.

Ne dodirujte žuti pokrov igle niti stavljajte prste blizu otvora igle.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je ispustite bez zatvarača na njoj.



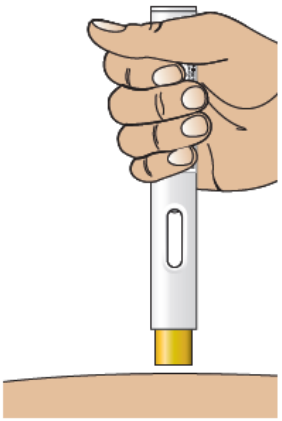
Slika N

10. Postavite napunjenu brizgalicu Yesintek

Napunjenu brizgalicu Yesintek postavite nad očišćeno odabrano mjesto injiciranja.

Napunjenu brizgalicu postavite tako da je žuti pokrov igle ravno nad kožom (kut od 90 stupnjeva). Provjerite vidite li kontrolni prozor (pogledajte sliku O).

Postavite napunjenu brizgalicu iznad mjesta primjene



Slika O

11. Započnite injekciju

Kako bi započeli injiciranje, pritisnite napunjenu brizgalicu Yesintek ravno prema dolje na kožu (pogledajte sliku P).

Čut ćete „1. KLIK" na početku injiciranja.

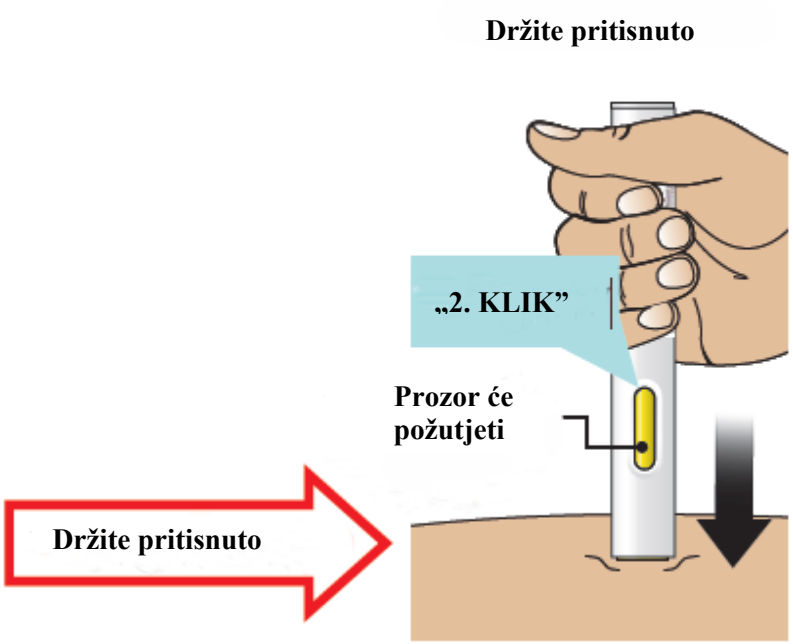


Slika P

12. Držite pritisnuto

Držite napunjenu brizgalicu Yesintek pritisnutu na kožu i gledajte kontrolni prozor.

Prozor će potpuno požutjeti (pogledajte sliku Q) i čut ćete „2. KLIK". To može potrajati do 15 sekundi.

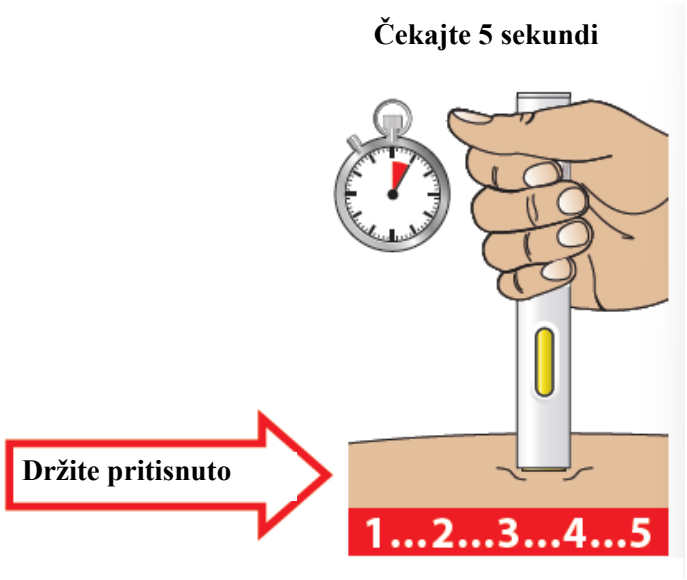


Slika Q

13. Pričekajte 5 sekundi

Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutom i pričekajte 5 sekundi nakon što prozorčić

požuti kako biste bili sigurni da je sav lijek injiciran (vidjeti sliku R).



Slika R

14. Podignite napunjenu brizgalicu s kože

- Podignite napunjenu brizgalicu Yesintek ravno s kože (pogledajte sliku S).
- Žuti pokrov igle će se ispružiti kako bi se zaključao na svojem mjestu i pokrio iglu.



Slika S

Nakon injekcije

15. Bacite (zbrinite) upotrijebljenu brizgalicu Yesintek

Iskorištenu brizgalicu Yesintek bacite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte sliku T).



Slika T

Ako nemate spremnik za odlaganje oštrih predmeta, možete koristiti drugi spremnik iz kućanstva koji je:

- izrađen od tvrde plastike,
- može se čvrsto zatvoriti poklopcem otpornim na probijanje, a oštri predmeti iz njega ne mogu van,
- uspravan i stabilan tijekom uporabe,
- otporan na curenje i
- pravilno označen kako bi se upozorilo na opasni otpad unutar spremnika.

Kada je Vaš spremnik za odlaganje oštrih predmeta gotovo pun, morate se pridržavati važećeg propisa u Vašem mjestu za pravilan način zbrinjavanja spremnika za odlaganje oštrih predmeta. Mogu postojati državni ili lokalni propisi o tome kako baciti (zbrinuti) iskorištene igle i štrcaljke.

Ne bacajte iskorišteni spremnik za odlaganje oštrih predmeta u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju važeći propisi u Vašem mjestu.
Nemojte reciklirati iskorišteni spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

16. Provjerite mjesto injiciranja

- Ako postoji krvarenje na mjestu injiciranja, možete pritisnuti kuglicu vate ili jastučić od gaze na mjesto injiciranja (pogledajte sliku U).
- Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti flasterom.



Slika U

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Yesintek 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Yesintek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek
3. Kako primjenjivati Yesintek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yesintek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Yesintek i za što se koristi

Što je Yesintek

Yesintek sadrži djelatnu tvar „ustekinumab”, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Yesintek pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi”. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Yesintek koristi
Yesintek napunjena brizgalica koristi se za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Yesintek će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Yesintek se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni

psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti Yesintek radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti
- poboljšanja fizičke funkcije
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Yesintek za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Yesintek

Nemojte primjenjivati Yesintek

- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Yesintek. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Yesintek. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
Yesintek može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Yesintek. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave" u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Yesintek, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Yesintek**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Yesintek oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Yesintek nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li Yesintek utjecati na njih
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Yesintek.
Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni

lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako doživite crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
Yesintek napunjena brizgalica se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijazom jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini. Umjesto toga, kod djece u dobi od 6 ili više godina i adolescenata s psorijazom treba koristiti napunjenu štrcaljku ili bočicu.

Yesintek se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Yesintek
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Yesintek.
- ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Yesintek prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene lijeku Yesintek u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka Yesintek u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Yesintek tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete Yesintek te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Yesintek, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Yesintek može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali Yesintek, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali Yesintek tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati Yesintek - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Yesintek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Yesintek sadrži polisorbat 80 (E 433)
Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj napunjenoj brizgalici od 90 mg/1 ml, što odgovara 0,04 mg/ml (0,0004 mg/kg/dan). Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Yesintek

Yesintek je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika s iskustvom u liječenju stanja za koja je Yesintek namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Yesintek primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Yesintek potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Yesintek. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Yesintek primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Yesintek primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu („supkutano”).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Yesintek svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Yesintek
- Yesintek se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano”). Na početku Vašeg liječenja injekciju Yesintek mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim, u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju Yesintek. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije Yesintek (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete primijeniti Yesintek injekcijom pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Yesintek nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Yesintek od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Yesintek
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Yesintek
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Yesintek. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija") su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - poteškoće s disanjem ili gutanjem
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti Yesintek.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis") je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Yesintek može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete Yesintek. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati Yesintek dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah

reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**:**
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus”)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)**:**
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica” ili „Bellova paraliza”), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
- pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Yesintek

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice lijeka Yesintek također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene brizgalice. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se brizgalica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene brizgalice lijeka Yesintek. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” / „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Yesintek je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u brizgalici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yesintek sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Yesintek izgleda i sadržaj pakiranja
Yesintek je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju. Isporučuje se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednodoznu napunjenu brizgalicu od 1 ml. Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

Proizvođač
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne
Dublin D09 C6X8
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu
Yesintek (ustekinumab) injekcija, za supkutanu primjenu
napunjena brizgalica

Pročitajte ove upute za uporabu svaki put kada koristite Yesintek napunjena brizgalicu. Moguće su nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s vašim liječnikom o vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

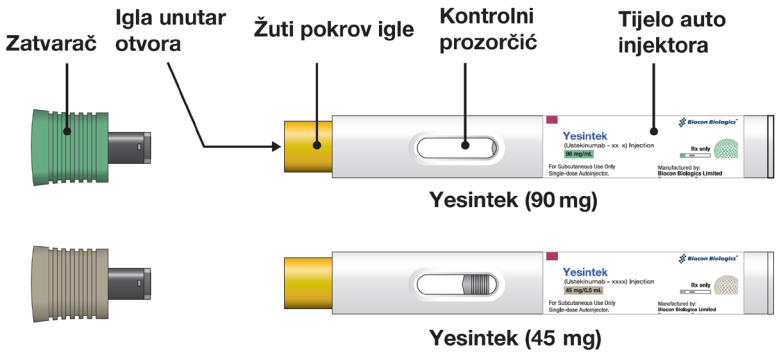
Važne informacije koje morate znati prije injiciranja lijeka Yesintek

- Yesintek je lijek na recept koji se ubrizgava pod kožu (supkutano) pomoću jednodozne napunjene brizgalice.
- Nemojte ponovno koristiti istu Yesintek napunjenu brizgalicu. Uvijek koristite novu Yesintek napunjenu brizgalicu za svaku novu injekciju.
- Vaš liječnik može odlučiti da Vam njegovatelj može dati injekcije kod kuće. Prije prvog davanja, Vi i Vaš njegovatelj trebate proći obuku o pravilnom načinu pripreme i injiciranja lijeka Yesintek.
- Nemojte injicirati sebi ili nekome drugome dok Vam liječnik ne pokaže kako pravilno injicirati Yesintek.
- Nemojte koristiti Yesintek napunjenu brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti ili je oštećena.
- Ako je Vaša doza 90 mg, primit ćete jednu napunjena brizgalicu od 90 mg.

Informacije o čuvanju

- Yesintek napunjenu brizgalicu čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C (36 °F i 46 °F).
- Yesintek napunjenu brizgalicu čuvajte u originalnoj kutiji kako biste je zaštitili od svjetlosti prije upotrebe.
- Po potrebi, Yesintek napunjena brizgalicu može se čuvati na sobnoj temperaturi između 20 °C i 25 °C (68 °F i 77 °F) do 30 dana.
- Ne koristite Yesintek napunjenu brizgalicu ako je ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 30 dana. Bacite (zbrinite) Yesintek napunjenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Za više informacija pogledajte korak 15.
- Ne zamrzavajte Yesintek napunjenu brizgalicu.
- Ne tresite Yesintek napunjenu brizgalicu.
- Yesintek i sve lijekove držite izvan dohvata djece.

Dijelovi Yesintek napunjene brizgalice



Slika A

Priprema lijeka Yesintek za injekciju

1. Izvadite 1 napunjenu brizgalicu Yesintek

Izvadite napunjenu brizgalicu Yesintek iz kutije i odložite je na čistu, ravnu površinu (pogledajte sliku B).

Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako kutija izgleda oštećeno ili ako je sigurnosna zaštita s evidencijom otvaranja oštećena.

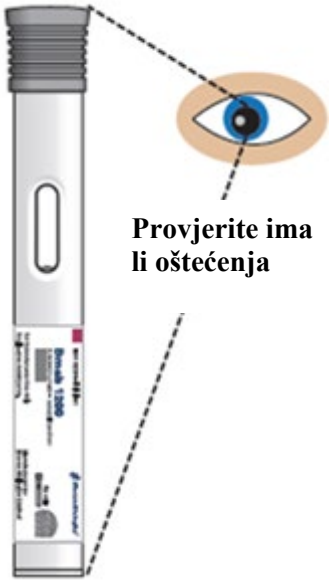


Slika B

2. Provjerite napunjenu brizgalicu Yesintek

- Provjerite ima li oštećenja na napunjenoj brizgalici Yesintek (pogledajte sliku C).

Nemojte koristiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako je oštećena.

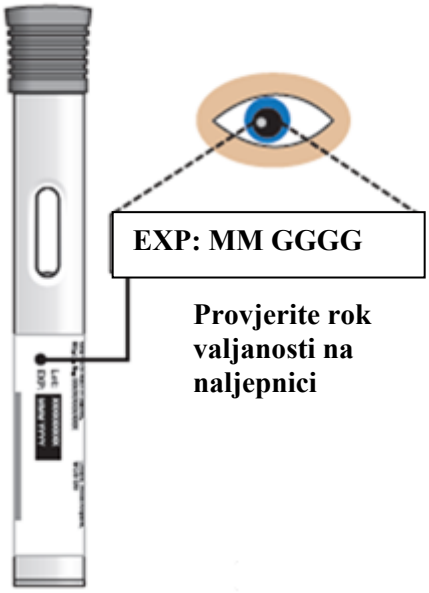


Slika C

3. Provjerite rok valjanosti

- Provjerite rok valjanosti otisnut na naljepnici Yesintek napunjene brizgalice (pogledajte sliku D).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu Yesintek ako joj je istekao rok valjanosti.



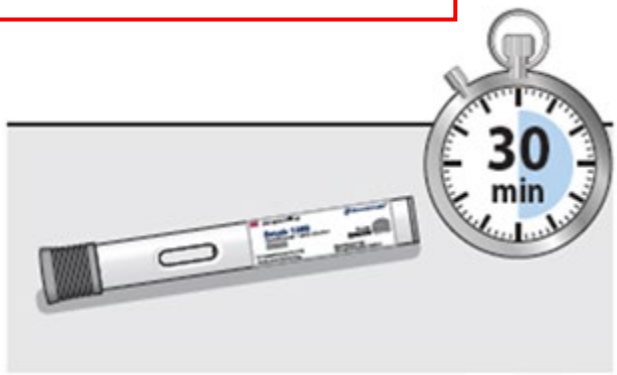
Slika D

4. Ostavite napunjenu brizgalicu Yesintek da se zagrije na sobnu temperaturu

Ako je napunjena brizgalica Yesintek čuvana u hladnjaku, nakon vađenja iz hladnjaka ostavite je da odstoji oko 30 minuta kako bi se zagrijala na sobnu temperaturu. Ubrizgavanje hladnog lijeka

Nemojte zagrijavati Yesintek na bilo koji drugi način. Na primjer, nemojte ga zagrijavati u mikrovalnoj pećnici, vrućoj vodi ili u blizini drugih izvora topline.

Nemojte skidati zatvarač brizgalice dok niste spremni za injiciranje.



Slika E

5. Pripremite potrebni pribor

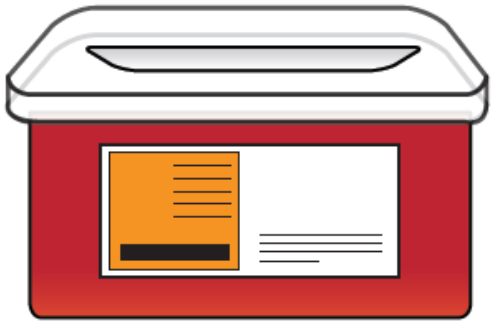
Pripremite sljedeći dodatni pribor koji nije priložen u pakiranju lijeka:

1 maramica natopljena alkoholom (pogledajte sliku F)



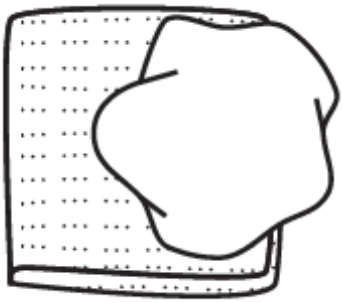
Slika F

1 Spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte sliku G). Pogledajte 15. korak za upute o tome kako baciti (zbrinuti) iskorištenu brizgalicu Yesintek.



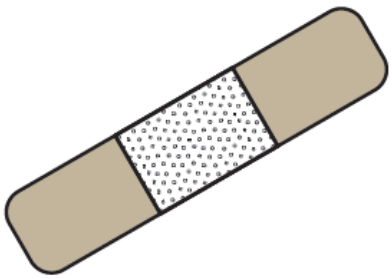
Slika G

1 jastučić od gaze ili kuglica vate (pogledajte sliku H)



Slika H

1 flaster (pogledajte sliku I)

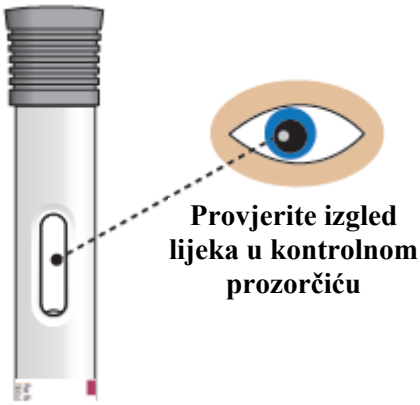


Slika I.

6. Provjerite lijek

Nakon što se napunjena brizgalica Yesintek zagrije na sobnu temperaturu, **provjerite lijek u kontrolnom prozorčiću** (pogledajte sliku J). Lijek bi trebao izgledati bistro i bezbojno do blijedo žuto. Normalno je vidjeti prisutne male mjehuriće zraka.

Ne koristite ako je lijek zamućen, ako je promijenio boju ili ima sadrži velike čestice.



Slika J

7. Odaberite mjesto injiciranja

Prednji **dio bedra** (preporučeno) ili

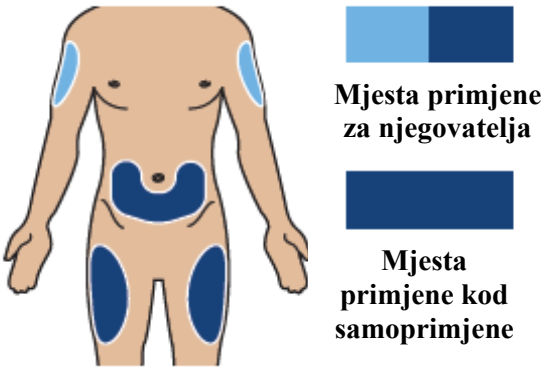
- Područje **trbuha (abdomen),** najmanje 5 centimetara udaljeno od pupka.
- **Ako Vam njegovatelj daje injekciju,** možete koristiti i **vanjski dio nadlaktica** (vidjeti sliku K):

Nemojte injicirati u kožu koja je osjetljiva, s modricama, crvena, ljuskava ili tvrda.

Nemojte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

Uvijek izmjenjujte (rotirajte) mjesta injiciranja između injekcija. Mjesto u koje ćete injicirati mora mora biti udaljeno najmanje 5 centimetara od posljednjeg mjesta injiciranja.

Pogled sprijeda



Slika K

8. Operite ruke i očistite odabrano mjesto injiciranja

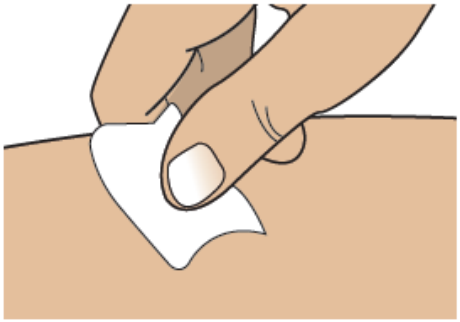
Dobro operite ruke sapunom i vodom (pogledajte sliku L).



Slika L

Očistite odabrano mjesto injiciranja alkoholnom maramicom (pogledajte sliku M). Zatim ostavite da se osuši na zraku.

Nemojte dodirivati, sušiti sušilom ili puhati po odabranom mjestu injiciranja nakon što ste ga očistili.



Slika M

Ubrizgavanje lijeka Yesintek

9. Uklonite zatvarač napunjene brizgalice Yesintek i bacite ga

- Dok jednom rukom držite tijelo napunjene brizgalice Yesintek, drugom rukom povucite zatvarač ravno s brizgalice (pogledajte sliku N).
- **Bacite čep** u kućni otpad.

Nemojte vraćati zatvarač natrag na brizgalicu, to može oštetiti skrivenu iglu.

Ne dodirujte žuti pokrov igle niti stavljajte prste blizu otvora igle.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je ispustite bez zatvarača na njoj.



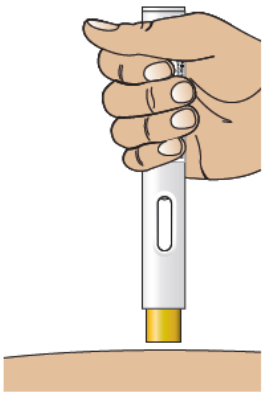
Slika N

10. Postavite napunjenu brizgalicu Yesintek

Napunjenu brizgalicu Yesintek postavite nad očišćeno odobrano mjesto injiciranja.

Napunjenu brizgalicu postavite tako da je žuti pokrov igle ravno nad kožom (kut od 90 stupnjeva). Provjerite vidite li kontrolni prozor (pogledajte sliku O).

Postavite napunjenu brizgalicu iznad mjesta primjene



Slika O

11. Započnite injekciju

Kako bi započeli injiciranje, pritisnite napunjenu brizgalicu Yesintek ravno prema dolje na kožu (pogledajte sliku P).

Čut ćete „1. KLIK" na početku injiciranja.

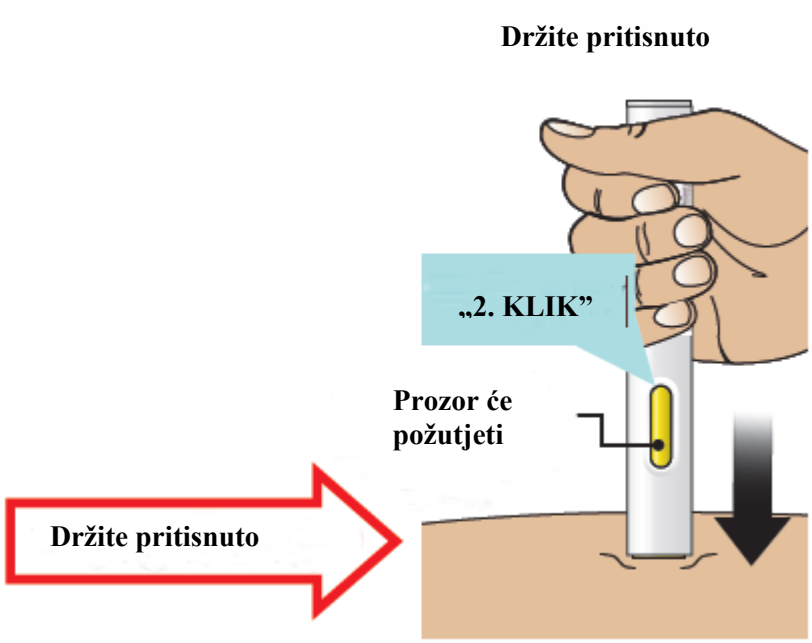


Slika P

12. Držite pritisnuto

Držite napunjenu brizgalicu Yesintek pritisnutu na kožu i gledajte kontrolni prozor.

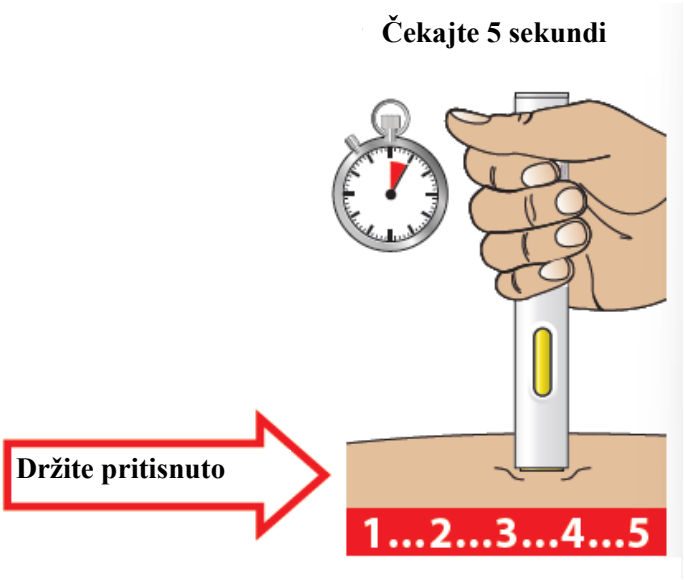
Prozor će potpuno požutjeti (pogledajte sliku Q) i čut ćete „2. KLIK”. To može potrajati do 15 sekundi.



Slika Q

13. Pričekajte 5 sekundi

Nastavite držati napunjenu brizgalicu pritisnutom i pričekajte 5 sekundi nakon što prozorčić požuti kako biste bili sigurni da je sav lijek injiciran (vidjeti sliku R).



Slika R

14. Podignite napunjenu brizgalicu s kože

- Podignite napunjenu brizgalicu Yesintek ravno s kože (pogledajte sliku S).
- Žuti pokrov igle će se ispružiti kako bi se zaključao na svojem mjestu i pokrio iglu.



Slika S

Nakon injekcije

15. Bacite (zbrinite) upotrijebljenu napunjenu brizgalicu Yesintek

Iskorištenu brizgalicu Yesintek bacite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte sliku T).



Slika T

Ako nemate spremnik za odlaganje oštrih predmeta, možete možete koristiti drugi spremnik iz kućanstva koji je:

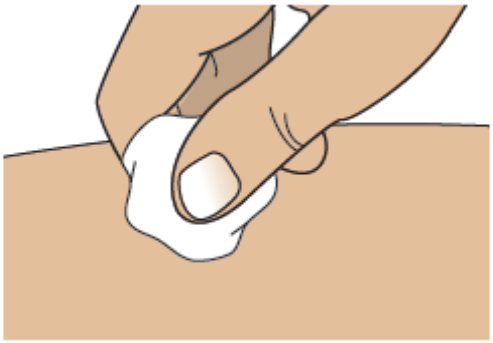
- izrađen od tvrde plastike,
- može se čvrsto zatvoriti poklopcem otpornim na probijanje, a oštri predmeti iz njega ne mogu van,
- uspravan i stabilan tijekom uporabe,
- otporan na curenje i
- pravilno označen kako bi se upozorilo na opasni otpad unutar spremnika.

Kada je Vaš spremnik za odlaganje oštrih predmeta gotovo pun, morate se pridržavati važećeg propisa u Vašem mjestu za pravilan način zbrinjavanja spremnika za odlaganje oštrih predmeta. Mogu postojati državni ili lokalni propisi o tome kako baciti (zbrinuti) iskorištene igle i štrcaljke.

Ne bacajte iskorišteni spremnik za odlaganje oštrih predmeta u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju važeći propisi u Vašem mjestu.
Nemojte reciklirati iskorišteni spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

16. Provjerite mjesto injiciranja

- Ako postoji krvarenje na mjestu injiciranja, možete pritisnuti kuglicu vate ili jastučić od gaze na mjesto injiciranja (pogledajte sliku U).
- Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti ljepljivim flasterom.



Slika U