

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg vedolizumaba.

Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 60 mg vedolizumaba.

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG₁ proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF α), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

Crohnova bolest

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolesti koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF α), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

Pouchitis

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim kroničnim pouchitisom (upalom kirurški načinjene vrećice od tankog crijeva) koji su podvrgnuti proktokolektomiji i analnoj anastomozi ilealne vrećice zbog ulceroznog kolitisa, a koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor na terapiju antibioticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti ili pouchitisa (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju dobiti uputu o lijeku.

Doziranje

Ulcerozni kolitis

Preporučeno doziranje kod primjene intravenskog oblika vedolizumaba je 300 mg primijenjenih intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga.

Liječenje u bolesnika s ulceroznim kolitisom potrebno je prekinuti ako se do 10. tjedna liječenja ne utvrdi korist terapije (vidjeti dio 5.1).

Neki bolesnici koji su iskusili smanjenje odgovora mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 300 mg intravenskog vedolizumaba svaka 4 tjedna.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti liječenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom skrbi.

Ponovno liječenje

Ako je liječenje prekinuto i treba ga ponovno započeti intravenskim oblikom vedolizumaba, može se razmotriti doziranje svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Razdoblje prekida liječenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 1 godine. Djelotvornost je ponovo uspostavljena bez očitog porasta nuspojava ili reakcija povezanih s infuzijom tijekom ponovnog liječenja vedolizumabom (vidjeti dio 4.8).

Crohnova bolest

Preporučeno doziranje kod primjene intravenskog oblika vedolizumaba je 300 mg primijenjenih intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga.

Bolesnici s Crohnovom bolešću kod kojih nije zabilježen odgovor mogu imati koristi od doze intravenskog vedolizumaba u 10. tjednu (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika koji postignu odgovor, liječenje je od 14. tjedna potrebno nastaviti primjenom svakih 8 tjedana. Primjenu u bolesnika s Crohnovom bolešću potrebno je prekinuti ako se do 14. tjedna liječenja ne utvrdi korist terapije (vidjeti dio 5.1).

Neki bolesnici koji su iskusili smanjenje odgovora mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 300 mg lijeka Entyvio svaka 4 tjedna.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti liječenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom skrbi.

Ponovno liječenje

Ako je liječenje prekinuto i treba ga ponovno započeti intravenskim oblikom vedolizumaba, može se razmotriti doziranje svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Razdoblje prekida liječenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 1 godine. Djelotvornost je ponovo uspostavljena bez očitog porasta nuspojava ili reakcija povezanih s infuzijom tijekom ponovnog liječenja vedolizumabom (vidjeti dio 4.8).

Pouchitis

Preporučeni režim doziranja intravenskog vedolizumaba je 300 mg intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana.

Liječenje vedolizumabom treba započeti paralelno sa standardnim liječenjem antibiotikom (npr. četiri tjedna ciprofloksacina) (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti prekid liječenja ako se tijekom 14 tjedana liječenja vedolizumabom ne uoče dokazi o koristi liječenja.

Ponovno liječenje

Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika s pouchitisom.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Populacijske farmakokinetičke analize nisu pokazale utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Vedolizumab nije ispitan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vedolizumaba u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je isključivo za intravensku primjenu. Mora se rekonstituirati i dodatno razrijediti prije intravenske primjene.

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta. Bolesnici moraju biti pod nadzorom tijekom i nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Za uputu o rekonstituciji i 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.

Aktivne teške infekcije poput tuberkuloze (TB), sepse, citomegalovirusa, listerioze i oportunističkih infekcija poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intravenski vedolizumab treba primijeniti u zdravstvenoj ustanovi koja je opremljena za zbrinjavanje akutnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, za slučaj ako se pojave. Oprema za praćenje i primjenu medicinskih potpornih mjera treba biti spremna kad se primjenjuje intravenski vedolizumab. Sve bolesnike treba neprekidno nadzirati tijekom svake infuzije. Prilikom prve 2 infuzije mora ih se također nadzirati približno 2 sata nakon završetka infuzije radi znakova i simptoma akutnih reakcija preosjetljivosti. Za sve naknadne infuzije, bolesnike treba nadzirati približno 1 sat nakon završetka infuzije.

Sljedivost

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

Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije povezane s infuzijom (RPI) i reakcije preosjetljivosti, koje su većinom bile blage do umjerene (vidjeti dio 4.8).

Kod ozbiljnih RPI, anafilaktičkih reakcija ili drugih teških reakcija, primjenu lijeka Entyvio treba odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje (npr. adrenalin i antihistaminici) (vidjeti dio 4.3).

U slučaju blagih do umjerenih RPI, brzina infuzije se može usporiti ili prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje. Nakon što se smire blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, nastavite s infuzijom. Liječnici trebaju razmotriti premedikaciju (npr. s antihistaminicima, hidrokortizonom i/ili paracetamolom) prije sljedeće infuzije u bolesnika s anamnezom blagih do umjerenih reakcija povezanih s infuzijom vedolizumaba kako bi se smanjili njihovi rizici (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

Vedolizumab je antagonist integrina selektivan za crijeva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti (vidjeti dio 5.1).

Liječnici trebaju biti svjesni potencijalno povećanog rizika od oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su crijeva obrambena barijera (vidjeti dio 4.8). Liječenje vedolizumabom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim, teškim infekcijama sve dok se infekcije ne stave pod kontrolu, a liječnici trebaju razmotriti odgodu liječenja u bolesnika koji su razvili tešku infekciju dok su na kroničnom liječenju vedolizumabom. Potreban je oprez kad se razmatra primjena vedolizumaba u bolesnika s kontroliranim kroničnom teškom infekcijom ili anamnezom povratnih teških infekcija. Prije, tijekom i nakon liječenja bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije.

Vedolizumab je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Prije početka liječenja vedolizumabom bolesnike treba probrati na tuberkulozu sukladno lokalnim preporukama. Ako je dijagnosticirana latentna tuberkuloza, potrebno je prije početka liječenja vedolizumabom započeti odgovarajuće antituberkulozno liječenje sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika kojima se tuberkuloza dijagnosticira tijekom liječenja vedolizumabom, primjenu vedolizumaba treba prekinuti sve dok se ne izliječi tuberkulozna infekcija.

Neki antagonisti integrina i neki sistemski imunosupresivi povezani su s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) koja je rijetka i često smrtonosna oportunistička infekcija uzrokovana virusom John Cunningham (JC). Vežanjem na integrin $\alpha_4\beta_7$ izražen na limfocitima u crijevima, vedolizumab iskazuje imunosupresivni učinak specifično na crijeva. Iako nije uočen sustavni imunosupresivni učinak u zdravih ispitanika, sistemski učinci na imunološki sustav bolesnika s upalnom bolešću crijeva nisu poznati.

Zdravstveni radnici moraju u bolesnika koji primaju vedolizumab pratiti pojavu ili pogoršanje neuroloških znakova i simptoma te uputiti bolesnika neurologu ako se oni pojave. Ako se sumnja na PML, potrebno je obustaviti liječenje vedolizumabom; u slučaju potvrde, liječenje se mora trajno prekinuti.

Maligne bolesti

Rizik malignih bolesti povećan je u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Imunomodulatorni lijekovi mogu povećati rizik od malignih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Prethodna i istovremena uporaba bioloških lijekova

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni vedolizumaba u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom ili rituksimabom. Potreban je oprez kad se razmatra uporaba vedolizumab u ovih bolesnika.

Bolesnici prethodno izloženi natalizumabu trebali bi pričekati najmanje 12 tjedana prije početka liječenja vedolizumabom, osim ako bolesnikovo kliničko stanje ne iziskuje drugačije.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istodobnoj primjeni vedolizumaba s biološkim imunosupresivima. Stoga se uporaba vedolizumaba u takvih bolesnika ne preporučuje.

Živa i peroralna cjepiva

U placebom kontroliranim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, pojedinačna doza od 750 mg vedolizumaba nije smanjila stopu zaštitne imunosti na virus hepatitisa B u ispitanika koji su cijepljeni intramuskularno s 3 doze rekombinantnog površinskog antigena virusa hepatitisa B. Ispitanici izloženi vedolizumabu imali su niže stope serokonverzije nakon primanja umrtvljenih, peroralnih cjepiva protiv kolere. Utjecaj na druga peroralna i nazalna cjepiva nije poznat. Preporučuje se da se svi bolesnici odgovarajuće procijepi sukladno važećim smjernicama za imunizaciju prije početka liječenja vedolizumabom. Bolesnici koji primaju vedolizumab mogu nastaviti primati neživa cjepiva. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju vedolizumab. Cjepivo protiv gripe treba primijeniti injekcijom u skladu s rutinskom kliničkom praksom. Druga živa cjepiva mogu se davati istovremeno s vedolizumabom samo ako koristi jasno nadmašuju rizike.

Indukcija remisije Crohnove bolesti

Indukcija remisije kod Crohnove bolesti može u nekih bolesnika trajati do 14 tjedana. Razlozi za to nisu potpuno poznati i možda su u vezi s mehanizmom djelovanja. To se mora uzeti u obzir, posebno u bolesnika s izrazito aktivnom bolesti na početku koja nije prethodno liječena TNF α antagonistima. (vidjeti također dio 5.1).

Eksplorativne analize podskupina iz kliničkih ispitivanja kod Crohnove bolesti ukazuju da vedolizumab primijenjen u bolesnika bez istodobnog liječenja kortikosteroidima može biti manje djelotvoran u indukciji remisije Crohnove bolesti nego u bolesnika koji već istodobno uzimaju kortikosteroide (bez obzira na istodobno uzimanje imunomodulatora; vidjeti dio 5.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Vedolizumab je ispitan u odraslih bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću uz istovremenu primjenu kortikosteroida, imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) te aminosalicilata. Farmakokinetičke populacijske analize ukazuju da istodobna primjena takvih lijekova nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku vedolizumaba.

U odraslih bolesnika s pouchitisom, vedolizumab je primjenjivan istodobno s antibioticima (vidjeti dio 5.1). Farmakokinetika vedolizumaba u bolesnika s pouchitisom nije ispitana (vidjeti dio 5.2).

Učinak vedolizumaba na farmakokinetiku često istodobno primjenjivanih lijekova nije ispitan.

Cijepljenja

Živa cjepiva, posebice živa peroralna cjepiva, treba koristiti oprezno kod istodobne primjene vedolizumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 18 tjedana nakon zadnjeg liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni vedolizumaba u trudnica su ograničeni.

U malom prospektivnom opservacijskom ispitivanju stopa velikih urođenih mana bila je 7,4% u

99 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih vedolizumabom i 5,6% u 76 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih drugim biološkim lijekovima (prilagođeni relativni rizik (RR) 1,07, 95%, interval pouzdanosti (CI): 0,33, 3,52).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vedolizumaba tijekom trudnoće, osim kad korist jasno nadilazi bilo koji potencijalni rizik i za majku i za fetus.

Dojenje

Zabilježena je prisutnost vedolizumaba u majčinom mlijeku. Učinak vedolizumaba na dojenje djece i učinci na proizvodnju mlijeka nisu poznati. U ispitivanju laktacije samo na mlijeku kojim se procjenjivala koncentracija vedolizumaba u majčinom mlijeku doji se s aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koje su primale vedolizumab, koncentracija vedolizumaba u ljudskom majčinom mlijeku bila je približno 0,4% do 2,2% koncentracije u majčinom serumu, dobivene iz povijesnih ispitivanja vedolizumaba. Procijenjena prosječna dnevna doza vedolizumaba koju je dijete unijelo jest 0,02 mg/kg/dan, što je približno 21% prosječne dnevne doze majke, prilagođene tjelesnoj težini.

Prilikom primjene vedolizumaba u žena koje doje potrebno je uzeti u obzir korist liječenja za ženu i potencijalni rizik po dojenče.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju vedolizumaba na plodnost u ljudi. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu formalno procijenjeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vedolizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer je omaglica zapažena u malom broju bolesnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva, bronhitis, influenza i sinusitis), glavobolja, mučnina, pireksija, umor, kašalj, artralgija.

Reakcije povezane s infuzijom (sa simptomima kao što su dispneja, bronhospazam, urtikarija, naleti crvenila, osip te povećan krvni tlak i povećana srčana frekvencija) također su prijavljene u bolesnika liječenih vedolizumabom.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, a prikazan je prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kriterijima učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	nazofaringitis
	Često	pneumonija, infekcija uzrokovana bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , bronhitis, gastroenteritis, infekcija gornjeg dišnog sustava, gripa, sinusitis, faringitis, herpes zoster
	Manje često	infekcija dišnog sustava, vulvovaginalna kandidijaza, oralna kandidijaza
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	parestezija
Poremećaji oka	Manje često	zamućen vid
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Često	bol u ždrijelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj
	Nepoznato	intersticijska plućna bolest
Poremećaji probavnog sustava	Često	analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi, rektalno krvarenje*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne
	Manje često	folikulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	artralgija
	Često	mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor, bol u ekstremitetima

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	pireksija, reakcije povezane s infuzijom (astenija* i nelagoda u prsnom košu*), reakcija na mjestu primjene infuzije (uključujući: bol na mjestu infuzije i nadraženost mjesta infuzije)
	Manje često	zimica, osjećaj hladnoće
*Prijavljeno u EARNEST ispitivanju primjene kod pouchitisa		

Opis odabranih nuspojava

Reakcije koje su povezane s infuzijom

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i GEMINI 2, (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), 4% bolesnika liječenih intravenskim oblikom vedolizumaba i 3% bolesnika liječenih placebom imali su nuspojave koje su ispitivači definirali kao reakciju povezanu s infuzijom (RPI) (vidjeti dio 4.4). Nijedan individualni standardni pojam prijavljen kao RPI nije se dogodio u stopi većoj od 1%. Većina RPI bilo je blagog do umjerenog intenziteta, a < 1% reakcija rezultiralo je prekidom ispitivanog liječenja. Uočene RPI općenito su se povukle bez intervencija ili uz minimalne intervencije nakon infuzije. Većina reakcija povezanih s infuzijom dogodila se unutar prva 2 sata. Od onih bolesnika koji su imali reakcije povezane s infuzijom, oni koji su primili intravenski vedolizumab imali su više reakcija povezanih s infuzijom unutar prva 2 sata u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo te su doživjeli s infuzijom povezane reakcije. Većina reakcija povezanih s infuzijom nisu bile ozbiljne i dogodile su se tijekom infuzije ili unutar prvog sata nakon dovršetka infuzije.

Jedna ozbiljna nuspojava obilježena kao RPI prijavljena je kod bolesnika s Crohnovom bolešću tijekom druge infuzije (prijavljeni simptomi bili su dispneja, bronhospazam, urtikarija, naleti crvenila, osip, te povećani krvni tlak i povećana frekvencija srca) te je uspješno izliječena uz prekid infuzije i liječenje antihistaminikom i intravenskim hidrokortizonom. U bolesnika koji su primali intravenski vedolizumab u tjednima 0. i 2., nakon čega je primijenjen placebo, nije uočeno povećanje stope RPI nakon ponovnog liječenja intravenskim vedolizumabom nakon gubitka odgovora.

U kontroliranom ispitivanju EARNEST (pouchitis) s intravenskim vedolizumabom, reakcije preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom, prijavljene su u 3 od 51 ispitanika (5,9%) u skupini koja je primala vedolizumab i u 2 od 51 ispitanika (3,9%) u skupini s placebom. Pojedinačni preporučeni pojmovi uključivali su ulceraciju u ustima, oticanje, periferni edem, nelagodu u prsnom košu, asteniju, akutnu ozljedu bubrega, opstruktivni poremećaj dišnih putova i navale crvenila. Svi događaji prijavljeni su kao blagi do umjereni po intenzitetu, nijedan se nije smatrao ozbiljnim i nijedan nije rezultirao prekidom ispitivanja.

Infekcije

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), s intravenskim vedolizumabom, stopa infekcija iznosila je 0,85 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,70 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebom. Infekcije su se prvenstveno sastojale od nazofaringitisa, infekcije gornjeg dišnog sustava, sinusitisa te infekcije mokraćnog sustava. Većina bolesnika nastavila je liječenje vedolizumabom nakon povlačenja infekcije.

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 s intravenskim vedolizumabom, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,07 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,06 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebom. Tijekom vremena nije bilo značajnog porasta u stopi ozbiljnih infekcija.

U kontroliranom ispitivanju EARNEST (pouchitis) s intravenskim vedolizumabom, samo je 1 od 51 ispitanika (2,0%) u skupini koja je primala vedolizumab doživio ozbiljnu infekciju gastroenteritisa. Ispitanik je hospitaliziran radi promatranja, oporavio se od događaja i završio ispitivanje.

U kontroliranim, otvorenim ispitivanjima (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) intravenskog vedolizumaba u odraslih prijavljene su ozbiljne infekcije koje uključuju tuberkulozu, sepsu (ponekad smrtonosnu), sepsu uzrokovanu salmonelom, meningitis uzrokovan listerijom i kolitis uzrokovan citomegalovirusom.

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), stopa infekcija u bolesnika liječenih vedolizumabom s BMI indeksom od 30 kg/m² i većim je bila viša nego u onih čiji je BMI bio niži od 30 kg/m².

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), prijavljena je nešto veća incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih vedolizumabom koji su prethodno bili izloženi liječenju antagonistima TNF α u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α .

Zloćudne bolesti

Ukupno gledano, rezultati kliničkog programa dosad ne ukazuju na povećani rizik zloćudnih bolesti uz liječenje vedolizumabom; međutim, broj zloćudnih bolesti bio je mali, a dugoročna izloženost ograničena. Procjene dugoročne sigurnosti su u tijeku.

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

U kliničkim su ispitivanjima primjenjivane intravenske doze do 10 mg/kg (približno 2,5 puta više od preporučene doze). U kliničkim ispitivanjima nije opažena toksičnost koja bi zahtijevala ograničenje doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG05.

Mehanizam djelovanja

Vedolizumab je biološki imunosupresiv selektivan za crijeva. To je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na integrin $\alpha_4\beta_7$ koji je pretežno prisutan na pomagačkim T limfocitima u crijevima. Vežanjem na $\alpha_4\beta_7$ na određenim limfocitima vedolizumab inhibira adheziju tih stanica na mukozno adresinsku staničnu adhezijsku molekulu-1 (MAdCAM-1), ali ne i na vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je uglavnom prisutna na endotelnim stanicama crijeva i igra ključnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva probavnog trakta. Vedolizumab se ne veže na integrine $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$ niti inhibira njihovu funkciju.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na izdvojenom podskupu memorijskih pomagačkih T limfocita koji pretežno migriraju u probavni (GI) sustav i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, koji su oboje kronična, upalna, imunološki posredovana stanja probavnog trakta.

Vedolizumab smanjuje gastrointestinalnu upalu kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću i pouchitisom. Inhibirajući interakciju $\alpha_4\beta_7$ s MAdCAM-1 vedolizumab sprječava transmigraciju crijevnih memorijskih pomoćnih T limfocita kroz vaskularni endotel u parenhimsko tkivo kod nehumanih primata, te potiče reverzibilno trostruko povećanje broja tih stanica u perifernoj krvi. Mišji prekursor vedolizumaba ublažio je upalu u probavnom sustavu kod kolitičnih majmuna vrste pinč tamarina koji služe kao model za ulcerozni kolitis.

U zdravih ispitanika, bolesnika s ulceroznim kolitisom ili bolesnika s Crohnovom bolešću vedolizumab ne povisuje razine neutrofila, bazofila, eozinofila, B pomoćnih i citotoksičnih T limfocita, ukupnih memorijskih pomoćnih T limfocita, monocita ili prirodnih stanica ubojica u perifernoj krvi bez uočene leukocitoze.

Vedolizumab nije utjecao na imunološki nadzor i upalu središnjeg živčanog sustava kod eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa u nehumanih primata, modela za multiplu sklerozu. Vedolizumab nije utjecao na imunološke odgovore na provokaciju antigenom u dermisu i mišićima (vidjeti dio 4.4). Nasuprot tome, vedolizumab je inhibirao imunološki odgovor na gastrointestinalnu provokaciju antigenom u ljudskih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Tijekom liječenja vedolizumabom mogu se razviti protutijela na vedolizumab, od kojih je većina neutralizirajuća. Stvaranje anti-vedolizumab protutijela povezano je s povećanim klirensom vedolizumaba i nižim stopama kliničke remisije.

U ispitanika s anti-vedolizumab protutijelima su nakon primjene infuzije vedolizumaba prijavljene reakcije povezane s infuzijom.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom u dozama od 0,2 do 10 mg/kg kod bolesnika je uočeno zasićenje receptora $\alpha_4\beta_7$ veće od 95% na podskupinu cirkulirajućih limfocita uključenih u imunološki nadzor crijeva.

Vedolizumab nije utjecao na promet $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita u CNS-u što je vidljivo izostankom promjene u omjeru $CD4^+/CD8^+$ u cerebrospinalnoj tekućini prije i nakon primjene vedolizumaba kod zdravih ljudskih dobrovoljaca. Ovi su podatci dosljedni s ispitivanjima kod nehumanih primata u kojima nisu zabilježeni učinci na imunološki nadzor središnjeg živčanog sustava.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ulcerozni kolitis

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (prema Mayo ocjeni rezultat od 6 do 12, endoskopski podrezultat ≥ 2) dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su ocijenjene mjere ishoda za djelotvornost u 6. i 52. tjednu (GEMINI 1). Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagonist $TNF\alpha$ infliksimab (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Za procjenu mjera ishoda u 6. tjednu, 374 bolesnika su dvostruko-slijepo randomizirana (3:2) za primanje vedolizumaba 300 mg ili placebo u 0. i 2. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ od početnih vrijednosti s popratnim smanjenjem podrezultata rektalnog krvarenja od ≥ 1 boda

ili apsolutnim podrezultatom rektalnog krvarenja od ≤ 1 boda) u 6. tjednu. Tablica 2 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 2. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 6. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinički odgovor	26%	47%*
Klinička remisija [§]	5%	17% [†]
Cijeljenje sluznice [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinička remisija: Ukupni Mayo rezultat ≤ 2 boda i bez individualnog podrezultata > 1 boda

[¶]Cijeljenje sluznice: Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1 boda

Povoljni učinak vedolizumaba na klinički odgovor, remisiju i cijeljenje sluznice uočen je i kod bolesnika koji nisu prethodno uzimali antagoniste TNF α kao i kod onih s neuspješnom prethodnom terapijom TNF α antagonistima.

U ispitivanju GEMINI 1, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko-slijepo randomizirani za primanje vedolizumaba 300 mg ili placeba, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu učinkovitosti u 52. tjednu, 373 bolesnika iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. tjednu randomizirani su na dvostruko-slijepi način (1:1:1) za jedan od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Počevši od 6. tjedna, od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i postigli klinički odgovor, tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Tablica 3 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 52. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 122	Vedolizumab i.v. svakih 4 tjedna n = 125
Klinička remisija	16%	42% [†]	45% [†]
Trajni klinički odgovor [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Cijeljenje sluznice	20%	52% [†]	56% [†]
Trajna klinička remisija [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Klinička remisija bez kortikosteroida [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su bili randomizirani da primaju placebo od 6. do 52. tjedna.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trajni klinički odgovor: klinički odgovor u tjednima 6. i 52.

[#]Trajna klinička remisija: klinička remisija u tjednima 6. i 52.

^{*}Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i počevši od 6. tjedna prekinuli njihovo uzimanje i bili su u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Broj bolesnika bio je n = 72 za placebo, n = 70 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 73 za vedolizumab svaka 4 tjedna

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. Približno jedna trećina bolesnika nije odgovorila na prethodno liječenje antagonistom TNF α . Od tih bolesnika, 37% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 35% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 5% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. U bolesnika koji prethodno nisu odgovorili na liječenje antagonistom TNF α uočeno je, u skupini koja je primala vedolizumab svakih 8 tjedana, vedolizumab svakih 4 tjedna odnosno placebo svakih četiri tjedna,

poboljšanje u trajnom kliničkom odgovoru (47%, 43%, 16%), cijeljenju sluznice (42%, 48%, 8%), trajnoj kliničkoj remisiji (21%, 13%, 3%) i kliničkoj remisiji bez kortikosteroida (23%, 32%, 4%).

Bolesnici kod kojih nije postignut odgovor na liječenje u 6. tjednu nastavili su ispitivanje, te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Klinički odgovor temeljem djelomičnog Mayo rezultata postignut je u 10. i 14. tjednu kod većeg udjela bolesnika liječenih vedolizumabom (32% odnosno 39%) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (15% odnosno 21%).

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 25% bolesnika u 28. tjednu i 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu te su potom randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 45% bolesnika u 28. tjednu i kod 36% u 52. tjednu.

U otvorenom nastavku ispitivanja korist liječenja vedolizumabom, procijenjena prema djelomičnom Mayo rezultatu, kliničkoj remisiji i kliničkom odgovoru, bila je prisutna do 196. tjedna.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health-related quality of life*, HRQOL) procijenjena je Upitnikom o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest, te upitnicima SF-36 i EQ-5D koji se smatraju općim instrumentima. Eksplorativne analize pokazuju da su u 6. i 52. tjednu prema rezultatima upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, svim podljestvicama IBDQ (simptomi na crijevima, sistemska funkcija, emocionalna funkcija i društvena funkcija) te svih podljestvica SF-36 uključujući i Sažetak fizičke komponente (PCS) i Sažetak mentalne komponente (MCS), u skupinama koje su primale vedolizumab zabilježena klinički značajna poboljšanja koja su bila značajno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [CDAI] 220 do 450) ispitane su u 2 ispitivanja (GEMINI 2 i 3). Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF α (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze peroralnih kortikosteroida, imunomodulatora i antibiotika.

Ispitivanje GEMINI 2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje za procjenu mjera ishoda djelotvornosti u 6. i 52. tjednu. Bolesnici (n = 368) su dvostruko slijepo randomizirani (3:2) za primanje 2 doze vedolizumaba 300 mg ili placeba u 0. i 2. tjednu. Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (definiran kao rezultat CDAI \leq 150 bodova) u 6. tjednu i udio bolesnika s pojačanim kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje od \geq 100 bodova na rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu (vidjeti tablicu 4).

U ispitivanju GEMINI 2, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko slijepo randomizirani za primanje bilo vedolizumaba 300 mg ili placeba, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu djelotvornosti u 52. tjednu, 461 bolesnik iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor (definiran kao smanjenje od \geq 70 bodova u rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu, dvostruko slijepo su randomizirani (1:1:1) u jedan od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i u 6. tjednu su pokazivali klinički odgovor tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu (vidjeti tablicu 5).

Ispitivanje GEMINI 3 bilo je drugo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje za ocjenu djelotvornosti u 6. i 10. tjednu na podskupini bolesnika koji su definirani kao oni koji nisu odgovorili na barem 1 standardno liječenje i na liječenje antagonistima TNF α (uključujući bolesnike bez odgovora na primarno liječenje) kao i u ukupnoj populaciji koja je također uključivala bolesnike koji nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju i prije nisu primali terapiju antagonistima TNF α . Bolesnici (n = 416), među kojima približno 75% njih nije odgovorilo na terapiju antagonistima TNF α , su dvostruko slijepo randomizirani (1:1) za primanje ili vedolizumaba 300 mg ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kliničkoj remisiji u 6. tjednu u subpopulaciji bolesnika koji nisu reagirali na antagonist TNF α . Kao što je navedeno u tablici 4, iako primarna mjera ishoda nije ostvarena, eksplorativne analize pokazuju da su uočeni klinički značajni rezultati.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima GEMINI 2 i 3 u 6. i 10. tjednu

Mjera ishoda ispitivanja	Placebo	Vedolizumab i.v.
Ispitivanje GEMINI 2		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Promjena razine serumskog C- reaktivnog proteina u odnosu na vrijednosti prije ispitivanja do 6. tjedna, medijan ($\mu\text{g/mL}$)		
Ukupno‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
Ispitivanje GEMINI 3		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinička remisija, 10. tjedan		
Ukupno	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Održana klinička remisija#¶		
Ukupno	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α Antagonistom (antagonistima)	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima) ^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

* p < 0,05

†nije statistički značajno

‡sekundarnu mjeru ishod treba gledati kao eksplorativnu putem prethodno navedenog postupka statističkog testiranja

§nije statistički značajno, druge mjere ishoda stoga nisu statistički testirane

¶n = 157 za placebo i n = 158 za vedolizumab

#Održana klinička remisija: klinička remisija u 6. i 10. tjednu

^Eksplorativna mjera ishoda

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 2 u 52. tjednu

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 154	Vedolizumab i.v. svaka 4 tjedna n = 154
Klinička remisija	22%	39% [†]	36% [‡]
Pojačani klinički odgovor	30%	44% [‡]	45% [‡]
Klinička remisija bez kortikosteroida [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trajna klinička remisija [¶]	14%	21%	16%

*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su randomizirani za primanje placeba od 6. do 52. tjedna.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i koji su počevši od 6. tjedna prekinuli liječenje kortikosteroidima, te su bili u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Brojevi bolesnika bili su n = 82 za placebo, n = 82 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 80 za vedolizumab svaka 4 tjedna

[¶]Trajna klinička remisija: Klinička remisija kod ≥ 80% studijskih posjeta uključujući završni posjet (tjedan 52)

Eksplorativne analize istražile su djelovanje istovremene primjene kortikosteroida i imunomodulatora na indukciju remisije s vedolizumabom. Kombinirana terapija, najviše s istovremeno primijenjenim kortikosteroidima, čini se djelotvornija u indukciji remisije u Crohnoj bolesti od vedolizumaba samog ili s istovremeno primjenjivanim imunomodulatorima, koji su pokazali manju razliku u stopi remisije u odnosu na placebo. Stopa kliničke remisije u ispitivanju GEMINI 2 u 6. tjednu iznosila je 10% (razlika u odnosu na placebo bila je 2%, 95%-tni interval pouzdanosti: -6, 10) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi sa 20% (razlika u odnosu na placebo 14%, 95%-tni interval pouzdanosti: -1, 29) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. U 6. i 10. tjednu ispitivanja GEMINI 3 odgovarajuće stope kliničke remisije iznosile su 18% (razlika u odnosu na placebo 3%, 95%-tni interval pouzdanosti: -7, 13) i 22% (razlika u odnosu na placebo 8%, 95%-tni interval pouzdanosti: -3, 19) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi s 20% (razlika u odnosu na placebo 11%, 95%-tni interval pouzdanosti: 2, 20) i 35% (razlika u odnosu na placebo 23%, 95%-tni interval pouzdanosti: 12, 33) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. Ti su učinci zabilježeni bez obzira na to jesu li se istovremeno primjenjivali i imunomodulatori ili nisu.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. U ispitivanju GEMINI 2 približno polovica bolesnika prethodno nije odgovorila na terapiju antagonistom TNFα. Od ovih bolesnika, 28% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 27% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 13% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. Pojačani klinički odgovor postignut je u 29%, 38% odnosno 21% bolesnika, a klinička remisija bez kortikosteroida postignuta je kod 24%, 16% odnosno 0% bolesnika.

Bolesnici koji nisu postigli odgovor u 6. tjednu u ispitivanju GEMINI 2 zadržani su u ispitivanju te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Pojačani klinički odgovor uočen je u 10. i 14. tjednu u većem udjelu za bolesnike liječene vedolizumabom 16% odnosno 22%, u usporedbi sa bolesnicima koji su primali placebo 7% odnosno 12%. Nije bilo klinički značajne razlike u kliničkoj remisiji između skupina u ovim vremenskim točkama. Analize kliničke remisije u 52. tjednu u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u 6. tjednu već su odgovor postigli u 10. ili 14. tjednu ukazuju da bolesnici s Crohnom bolešću koji ne odgovore na liječenje mogu imati koristi od doze vedolizumaba u 10. tjednu.

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana u ispitivanju GEMINI 2, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 23% bolesnika u 28. tjednu, te kod 32% bolesnika u 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu i potom su randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na

liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 46% bolesnika u 28 tjedana te kod 41% bolesnika u 52 tjedna.

U ovom otvorenom nastavku ispitivanja klinička remisija i klinički odgovor zabilježeni su u bolesnika do 196 tjedana.

Eksplozivne analize pokazale su da su u ispitivanju GEMINI 2 uočena klinički značajna poboljšanja uz vedolizumab primijenjen svaka 4 tjedna i svakih 8 tjedana i ta su poboljšanja bila znatno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo od početka do 52. tjedna prema ljestvicama EQ-5D i EQ-5D VAS, ukupnom IBDQ rezultatu, te IBDQ podljestvicama za crijevne simptome i sistemsku funkciju.

Pouchitis

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s kroničnim pouchitisom dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem se procjenjivala djelotvornost u 14. i 34. tjednu (EARNEST). Uključeni bolesnici bili su podvrgnuti proktokolektomiji i analnoj anastomozi ilealne vrećice (engl. *ileal pouch anal anastomosis*, IPAA) zbog ulceroznog kolitisa najmanje godinu dana prije randomizacije i razvili su aktivni kronični pouchitis definiran kao ovisan o antibioticima (rekurentan) ili otporan na antibiotike, s početnim rezultatom modificiranog indeksa aktivnosti pouchitisa (mPDAI) ≥ 5 i endoskopskim podrezultatom ≥ 2 . Svi su bolesnici istodobno primali antibiotsku terapiju ciprofloksacinom od 500 mg dvaput dnevno od početka liječenja do 4. tjedna. Bolesnici su tijekom ispitivanja primali dodatne antibiotike prema potrebi, uključujući zbog pogoršanja pouchitisa.

Bolesnici (n = 102) randomizirani su (1:1) za primanje intravenskog vedolizumaba 300 mg ili intravenskog placeba u 0., 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, do 30. tjedna. Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija (definirana kao mPDAI rezultat < 5 i smanjenje ukupnog rezultata mPDAI za ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost) u 14. tjednu. Tablica 6 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 14. tjednu, a Tablica 7 prikazuje rezultate sekundarnih mjera ishoda u 34. tjednu.

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju EARNEST u 14. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Razlika Vedolizumab-placebo (95% CI) [postotni bodovi]
Klinička remisija*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisija [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Klinički odgovor [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinička remisija definira se kao rezultat mPDAI < 5 i smanjenje ukupnog rezultata mPDAI za ≥ 2 boda od početnih vrijednosti

[†]p < 0,05

[‡]PDAI remisija definira se kao rezultat PDAI < 7 i smanjenje rezultata PDAI za ≥ 3 boda od početnih vrijednosti

[§]Klinički odgovor definira se kao smanjenje rezultata mPDAI za ≥ 2 boda od početnih vrijednosti

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju EARNEST u 34. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Razlika Vedolizumab-placebo (95% CI) [postotni bodovi]
Klinička remisija*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisija [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Klinički odgovor [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinička remisija definira se kao rezultat mPDAI < 5 i umanjenje ukupnog rezultata mPDAI za ≥ 2 boda od početnih vrijednosti

[‡]PDAI remisija definira se kao rezultat PDAI < 7 i umanjenje rezultata PDAI za ≥ 3 boda od početnih vrijednosti

[§]Klinički odgovor definira se kao smanjenje rezultata mPDAI za ≥ 2 boda od početnih vrijednosti

Približno dvije trećine bolesnika prethodno je (za ulcerozni kolitis ili pouchitis) primilo terapiju TNF α antagonistima (33 u skupini liječenoj vedolizumabom i 31 u skupini s placebom). Među tim bolesnicima, 33,3% onih u skupini s vedolizumabom postiglo je kliničku remisiju u 14. tjednu, u usporedbi s 9,7% u skupini s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vedolizumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u ulceroznom kolitisu, Crohnoj bolesti i pouchitisu (za informacije o primjeni u djece vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pojedinačne i uzastopnih doza vedolizumaba ispitana je na zdravim dobrovoljcima te u bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Farmakokinetika vedolizumaba nije ispitana u bolesnika s pouchitisom, ali se očekuje sličnost s bolesnicima s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

U bolesnika koji su primili 300 mg vedolizumaba kao polusatnu intravensku infuziju u 0. i 2. tjednu, srednja vrijednost najniže serumske koncentracije u 6. tjednu bila je 27,9 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 15,51$) kod ulceroznog kolitisa i 26,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 17,45$) kod Crohnove bolesti. U ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom, počevši od 6. tjedna, bolesnici su primali 300 mg vedolizumaba intravenski svakih 8 ili 4 tjedna. U bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 11,2 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 7,24$) odnosno 38,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 24,43$). U bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 13,0 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 9,08$) odnosno 34,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 22,55$).

Distribucija

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da je volumen distribucije vedolizumaba približno 5 litara. Vezivanje vedolizumaba na proteine plazme nije ispitano. Vedolizumab je terapijsko monoklonsko protutijelo za koje se ne očekuje da će se vezati za proteine plazme.

Vedolizumab ne prolazi krvno-moždanu barijeru nakon intravenske primjene. Vedolizumab 450 mg primijenjen intravenski nije detektiran u cerebrospinalnoj tekućini zdravih ispitanika.

Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima o intravenskoj i supkutanoj primjeni ukazuju da je klirens vedolizumaba približno 0,162 l/dan (putem linearne eliminacije) i da je poluživot u serumu 26 dana. Točan put eliminacije vedolizumaba nije poznat. Analize populacijske farmakokinetike ukazuju na to da, iako niske razine albumina, povećana tjelesna težina i prethodno

liječenje lijekovima protiv TNF mogu povećati klirens vedolizumaba, jačina njihovih učinaka ne smatra se klinički značajnom.

Linearnost

Vedolizumab je iskazao linearnu farmakokinetiku pri serumskim koncentracijama većim od 1 µg/ml.

Posebne skupine bolesnika

Dob ne utječe na klirens vedolizumaba kod bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću na temelju analiza populacijske farmakokinetike. Nema očekivanja da dob utječe na klirens vedolizumaba u bolesnika s pouchitisom. Nisu provedena službena ispitivanja procjene učinaka oštećenja bubrega ili jetre na farmakokinetiku vedolizumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Dugoročna ispitivanja vedolizumaba na životinjama za procjenu njegovog kancerogenog potencijala nisu provedena jer farmakološki modeli odgovora na monoklonska protutijela ne postoje. Kod vrsta koje su farmakološki reagirale na liječenje (majmuni roda cynomolgus (makaki majmuni)) nije bilo dokaza stanične hiperplazije ili sustavne imunomodulacije koja bi mogla biti povezana s onkogenezom u 13- i 26- otjednim toksikološkim ispitivanjima. Nadalje, nisu otkriveni učinci vedolizumaba na brzinu proliferacije ili citotoksičnost staničnih linija humanih tumora koje eksprimiraju integrin $\alpha_4\beta_7$ in vitro.

Na životinjama nisu provedena ispitivanja plodnosti s vedolizumabom. Ne može se donijeti konačan zaključak o reproduktivnim organima mužjaka kod ispitivanja toksičnosti ponovljene doze na makaki majmunima. S obzirom da se vedolizumab ne veže na tkivo muških reproduktivnih organa u majmuna i ljudi, te s obzirom na intaktnu plodnost uočenu kod mužjaka miševa s deficitom β_7 integrina, utjecaj vedolizumaba na plodnost muškaraca se ne očekuje.

Primjena vedolizumaba kod nosećih makaki majmuna tijekom većine gestacije nije dokazala učinke na teratogenost, prenatalni ili postnatalni razvoj u mladunčadi do dobi od 6 mjeseci. Niske razine (< 300 µg/l) vedolizumaba uočene su 28. dan nakon okota u mlijeku 3 od 11 ženki makaki majmuna koje su svaka dva tjedna primale 100 mg/kg vedolizumaba, ali ne i u životinja koje su primale 10 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid
L-argininklorid
Saharoza
Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni u bočici dokazana je tijekom 8 sati pri 2 °C-8 °C. Stabilnost razrijeđene otopine u primjeni u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju u vrećici za infuziju dokazana je tijekom 12 sati pri 20 °C-25 °C ili 24 sata pri 2 °C-8 °C.

Kombinirana stabilnost u primjeni lijeka vedolizumab u bočici i vrećici za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju iznosi ukupno 12 sati pri 20 °C-25 °C ili 24 sata pri 2 °C-8 °C. Razdoblje od 24 sata može uključivati do 8 sati pri 2 °C-8 °C za rekonstituiranu otopinu u bočici i do 12 sati pri 20 °C-25 °C za razrijeđenu otopinu u vrećici za infuziju, ali vrećica za infuziju mora biti pohranjena u hladnjaku (2 °C-8 °C) tijekom preostalog dijela razdoblja od 24 sata.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu u bočici ili razrijeđenu otopinu u vrećici za infuziju.

	Uvjeti čuvanja	
	Hladnjak (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstituirana otopina u bočici	8 sati	Ne čuvati ¹
Razrijeđena otopina u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju	24 sata ^{2,3}	12 sati ²

¹Za rekonstituiranje je dozvoljeno do 30 minuta.

²Navedeno vrijeme pretpostavlja da se rekonstituirana otopina odmah razrjeđuje u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju i čuva samo u vrećici za infuziju. Svo vrijeme u kojem se rekonstituirana otopina čuvala u bočici treba oduzeti od vremena u kojem se otopina može čuvati u vrećici za infuziju.

³To razdoblje može uključiti do 12 sati pri 20 °C-25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici tipa 1 (20 ml) opremljen gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rekonstituciju i infuziju

1. Pri pripremi otopine lijeka Entyvio za intravensku infuziju pridržavajte se aseptične tehnike.
2. Uklonite zatvarač s bočice i obrišite čep alkoholnom vatom. Rekonstituirajte vedolizumab sa 4,8 ml sterilne vode za injekcije na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) koristeći štrcaljku s iglom veličine 21G-25G.
3. Umetnite iglu u bočicu kroz središte čepa i usmjerite mlaz tekućine prema stijenci bočice kako biste izbjegli prekomjerno pjenjenje.
4. Lagano vrtite bočicu najmanje 15 sekundi. Nemojte snažno tresti niti okretati.
5. Neka bočica odstoji do 20 minuta na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) kako bi se omogućila rekonstitucija i slijeganje pjene; bočicu se za to vrijeme smije vrtiti i provjeravati otapanje. Ako se sadržaj ne otopi u cijelosti nakon 20 minuta, pričekajte još dodatnih 10 minuta.
6. Prije razrjeđivanja provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra ili opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez

vidljivih čestica. Rekonstituirana otopina nekarakteristične boje ili koja sadrži čestice ne smije se primijeniti.

7. Kad se otopi, lagano preokrenite bočicu tri puta.
8. Odmah izvucite 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio uporabom štrcaljke s iglom 21G-25G.
9. Dodajte 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio u 250 ml sterilne 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju i lagano promiješajte vrećicu za infuziju (ne morate izvući 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju iz vrećice za infuziju prije dodavanja lijeka Entyvio). Nemojte dodavati druge lijekove u pripremljenu otopinu za infuziju ili komplet za intravensku infuziju. Otopinu za infuziju primijenite tijekom 30 minuta (vidjeti dio 4.2).

Nakon rekonstitucije, otopinu za infuziju treba primijeniti što je prije moguće.

Niti jedan neiskorišteni dio rekonstituirane otopine ili otopine za infuziju nemojte pohranjivati za ponovnu uporabu.

Svaka je bočica lijeka namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska
medinfoEMEA@takeda.com

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

EU/1/14/923/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. prosinca 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mg vedolizumaba u 0,68 ml.

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 108 mg vedolizumaba u 0,68 ml.

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG₁ proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagonist faktora nekroze tumora alfa (TNF α), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

Crohnova bolest

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolesti koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagonist faktora nekroze tumora alfa (TNF α), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju dobiti uputu o lijeku.

Doziranje

Ulcerozni kolitis i Chronova bolest

Preporučeno doziranje kod primjene supkutanog oblika vedolizumaba kao terapije održavanja, koja slijedi nakon barem 2 intravenske infuzije, jest 108 mg putem supkutane injekcije jedanput svaka 2

tjedna. Prvu supkutanu injekciju treba primijeniti umjesto sljedeće zakazane intravenske doze, te svaka 2 tjedna nakon toga.

Za intravensko doziranje vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Dostupni podaci nisu dovoljni kako bi se utvrdilo hoće li bolesnici koji su iskusili smanjenje odgovora u terapiji održavanja supkutanom vedolizumabom imati koristi od povećanja učestalosti doziranja.

Nema podataka o prijelazu bolesnika sa supkutanog na intravenski vedolizumab tijekom terapije održavanja.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti liječenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom skrbi.

Ponovno liječenje i propuštene doze

Ako je liječenje supkutanom vedolizumabom prekinuto ili je bolesnik propustio dozu (doze) supkutanog vedolizumaba, bolesniku treba savjetovati primjenu sljedeće supkutane doze što je prije moguće, a zatim svaka 2 tjedna nakon toga. Razdoblje prekida liječenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 46 tjedana bez očitog porasta nuspojava ili reakcija na mjestu injekcije tijekom ponovnog uvođenja liječenja supkutanom vedolizumabom (vidjeti dio 4.8).

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Populacijske farmakokinetičke analize nisu pokazale utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre

Vedolizumab nije ispitan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vedolizumaba u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Entyvio otopina za injekciju (u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici) je namijenjena isključivo za supkutanu primjenu.

Nakon odgovarajuće obuke za ispravnu tehniku supkutanog injiciranja, bolesnik ili njegovatelj mogu injicirati supkutani vedolizumab ako liječnik odluči da je to prikladno. Detaljne upute za primjenu pomoću napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice su dane u uputi o lijeku za štrcaljku odnosno uputi o lijeku za brizgalicu.

Za dodatne upute o pripremi i posebnim mjerama opreza pri rukovanju vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivne teške infekcije poput tuberkuloze (TB), sepse, citomegalovirusa, listerioze i oportunističkih infekcija poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (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.

Reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije preosjetljivosti, koje su većinom bile blage do umjerene (vidjeti dio 4.8).

Kod anafilaktičkih reakcija ili drugih teških reakcija, primjenu vedolizumaba treba odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.3).

Infekcije

Vedolizumab je antagonist integrina selektivan za crijeva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti (vidjeti dio 5.1).

Liječnici trebaju biti svjesni potencijalno povećanog rizika od oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su crijeva obrambena barijera (vidjeti dio 4.8). Liječenje se ne smije započinjati u bolesnika s aktivnim, teškim infekcijama sve dok se infekcije ne stave pod kontrolu, a liječnici trebaju razmotriti odgodu liječenja u bolesnika koji su razvili tešku infekciju dok su na kroničnom liječenju vedolizumabom. Potreban je oprez kad se razmatra primjena vedolizumaba u bolesnika s kontroliranom kroničnom teškom infekcijom ili anamnezom povratnih teških infekcija. Prije, tijekom i nakon liječenja bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije.

Vedolizumab je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Prije početka liječenja vedolizumabom bolesnike treba probrati na tuberkulozu sukladno lokalnim preporukama. Ako je dijagnosticirana latentna tuberkuloza, potrebno je prije početka liječenja vedolizumabom započeti odgovarajuće antituberkulozno liječenje sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika kojima se tuberkuloza dijagnosticira tijekom liječenja vedolizumabom, primjenu vedolizumaba treba prekinuti sve dok se ne izliječi tuberkulozna infekcija.

Neki antagonisti integrina i neki sistemski imunosupresivi povezani su s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) koja je rijetka i često smrtonosna oportunistička infekcija uzrokovana virusom John Cunningham (JC). Vežanjem na integrin $\alpha_4\beta_7$ izražen na limfocitima u crijevima, vedolizumab iskazuje imunosupresivni učinak specifično na crijeva. Iako nije uočen sustavni imunosupresivni učinak u zdravih ispitanika, sistemski učinci na imunološki sustav bolesnika s upalnom bolešću crijeva nisu poznati.

Zdravstveni radnici moraju u bolesnika koji primaju vedolizumab pratiti pojavu ili pogoršanje neuroloških znakova i simptoma te uputiti bolesnika neurologu ako se oni pojave. Ako se sumnja na PML, potrebno je obustaviti liječenje vedolizumabom; u slučaju potvrde, liječenje se mora trajno prekinuti.

Maligne bolesti

Rizik malignih bolesti povećan je u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Imunomodulatorni lijekovi mogu povećati rizik od malignih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Prethodna i istodobna uporaba bioloških lijekova

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni vedolizumaba u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom ili rituksimabom. Potreban je oprez kad se razmatra uporaba lijeka vedolizumab u ovih bolesnika.

Bolesnici prethodno izloženi natalizumabu trebali bi pričekati najmanje 12 tjedana prije početka liječenja vedolizumabom, osim ako bolesnikovo kliničko stanje ne iziskuje drugačije.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istodobnoj primjeni vedolizumaba s biološkim imunosupresivima. Stoga se uporaba vedolizumaba u takvih bolesnika ne preporučuje.

Živa i peroralna cjepiva

U placebom kontroliranim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, pojedinačna doza od 750 mg vedolizumaba nije smanjila stopu zaštitne imunosti na virus hepatitisa B u ispitanika koji su cijepljeni intramuskularno s 3 doze rekombinantnog površinskog antigena virusa hepatitisa B. Ispitanici izloženi vedolizumabu imali su niže stope serokonverzije nakon primanja umrtvljenih, peroralnih cjepiva protiv kolere. Utjecaj na druga peroralna i nazalna cjepiva nije poznat. Preporučuje se da se svi bolesnici odgovarajuće procijepi sukladno važećim smjernicama za imunizaciju prije početka liječenja vedolizumabom. Bolesnici koji primaju vedolizumab mogu nastaviti primati neživa cjepiva. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju vedolizumab. Cjepivo protiv gripe treba primijeniti injekcijom u skladu s rutinskom kliničkom praksom. Druga živa cjepiva mogu se davati istovremeno s vedolizumabom samo ako koristi jasno nadmašuju rizike.

Indukcija remisije Crohnove bolesti

Indukcija remisije kod Crohnove bolesti može u nekih bolesnika trajati do 14 tjedana. Razlozi za to nisu potpuno poznati i možda su u vezi s mehanizmom djelovanja. To se mora uzeti u obzir, posebno u bolesnika s izrazito aktivnom bolesti na početku koja nije prethodno liječena TNF α antagonistima (vidjeti također dio 5.1).

Eksplorativne analize podskupina iz kliničkih ispitivanja kod Crohnove bolesti ukazuju da vedolizumab primijenjen u bolesnika bez istodobnog liječenja kortikosteroidima može biti manje djelotvoran u indukciji remisije Crohnove bolesti nego u bolesnika koji već istovremeno uzimaju kortikosteroide (bez obzira na istodobno uzimanje imunomodulatora; vidjeti dio 5.1).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Vedolizumab je ispitan u odraslih bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću uz istovremenu primjenu kortikosteroida, imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) te aminosalicilata. Farmakokinetičke populacijske analize ukazuju da istodobna primjena takvih lijekova nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku vedolizumaba. Učinak vedolizumaba na farmakokinetiku istodobno primijenjenih čestih lijekova nije ispitan.

Cijepljenja

Živa cjepiva, posebice živa peroralna cjepiva, treba koristiti oprezno kod istodobne primjene vedolizumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 18 tjedana nakon zadnjeg liječenja.

Trudnoća

Podaci o primjeni vedolizumaba u trudnica su ograničeni.

U malom prospektivnom opservacijskom ispitivanju stopa velikih urođenih mana bila je 7,4% u 99 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih vedolizumabom i 5,6% u 76 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih drugim biološkim lijekovima (prilagođeni relativni rizik (RR) 1,07, 95%, interval pouzdanosti (CI): 0,33, 3,52).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vedolizumaba tijekom trudnoće, osim kad korist jasno nadilazi bilo koji potencijalni rizik i za majku i za fetus.

Dojenje

Zabilježena je prisutnost vedolizumaba u majčinom mlijeku. Učinak vedolizumaba na dojenje djece i učinci na proizvodnju mlijeka nisu poznati. U ispitivanju laktacije samo na mlijeku kojim se procjenjivala koncentracija vedolizumaba u majčinom mlijeku došla s aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koje su primale vedolizumab, koncentracija vedolizumaba u ljudskom majčinom mlijeku bila je približno 0,4% do 2,2% koncentracije u majčinom serumu, dobivene iz povijesnog ispitivanja vedolizumaba. Procijenjena prosječna dnevna doza vedolizumaba koju je dijete unijelo jest 0,02 mg/kg/dan, što je približno 21% prosječne dnevne doze majke, prilagođene tjelesnoj težini.

Prilikom primjene vedolizumaba u žena koje doje potrebno je uzeti u obzir korist liječenja za ženu i potencijalni rizik po dojenče.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju vedolizumaba na plodnost u ljudi. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu formalno procijenjeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vedolizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer je omaglica zapažena u malom broju bolesnika.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva, bronhitis, influenza i sinusitis), glavobolja, mučnina, pireksija, umor, kašalj, artralgija.

Nisu uočene klinički relevantne razlike u ukupnom sigurnosnom profilu i nuspojavama u bolesnika koji su primali supkutani vedolizumab u usporedbi sa sigurnosnim profilom uočenim u kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom, uz izuzetak reakcija na mjestu injekcije (kod supkutane primjene).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, a prikazan je prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kriterijima učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često

($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	nazofaringitis
	Često	pneumonija, infekcija uzrokovana bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , bronhitis, gastroenteritis, infekcija gornjeg dišnog sustava, gripa, sinusitis, faringitis, herpes zoster
	Manje često	infekcija dišnog sustava, vulvovaginalna kandidijaza, oralna kandidijaza
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	parestezija
Poremećaji oka	Manje često	zamućen vid
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	bol u ždrijelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj
	Nepoznato	intersticijska plućna bolest
Poremećaji probavnog sustava	Često	analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne
	Manje često	folikulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	artralgija
	Često	mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor, bol u ekstremitetima

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	pireksija, reakcija na mjestu primjene infuzije (uključujući: bol na mjestu infuzije i nadraženost mjesta infuzije), reakcije povezane s infuzijom, reakcije na mjestu primjene injekcije [#]
	Manje često	zimica, osjećaj hladnoće

[#]Samo supkutana primjena.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, edeme, eritem ili svrbež) prijavljene su kod 5,1% bolesnika koji su primali supkutani vedolizumab (objedinjena analiza sigurnosti). Nijedan slučaj nije doveo do prekida liječenja u okviru ispitivanja ili promjena u rasporedu doziranja. Većina reakcija na mjestu injekcije povukla se unutar 1-4 dana. Nije bilo prijavljenih slučajeva anafilaksije nakon primjene supkutano vedolizumaba.

Infekcije

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 s intravenskim edolizumabom, stopa infekcija iznosila je 0,85 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,70 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebo. Infekcije su se prvenstveno sastojale od nazofaringitisa, infekcije gornjeg dišnog sustava, sinusitisa te infekcije mokraćnog sustava. Većina bolesnika nastavila je liječenje vedolizumabom nakon povlačenja infekcije.

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 s intravenskim vedolizumabom, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,07 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,06 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebo. Tijekom vremena nije bilo značajnog porasta u stopi ozbiljnih infekcija.

U kontroliranim, otvorenim ispitivanjima intravenskog vedolizumaba u odraslih prijavljene su ozbiljne infekcije koje uključuju tuberkulozu, sepsu (ponekad smrtonosnu), sepsu uzrokovanu salmonelom, meningitis uzrokovan listerijom i kolitis uzrokovan citomegalovirusom.

U kliničkim ispitivanjima sa supkutanim vedolizumabom, stopa infekcija bila je 0,26 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom. Najčešće su infekcije bile nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, bronhitis i gripa.

U kliničkim ispitivanjima sa supkutanim vedolizumabom, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,02 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih supkutanim vedolizumabom.

U kliničkim ispitivanjima sa intravenskim i supkutanim vedolizumabom, stopa infekcija u bolesnika liječenih vedolizumabom čiji je BMI bio 30 kg/m² ili više bila je viša nego u bolesnika čiji je BMI iznosio 30 kg/m².

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim i supkutanim vedolizumabom, nešto veća incidencija ozbiljnih infekcija prijavljena je u bolesnika liječenih vedolizumabom koji su prethodno bili izloženi liječenju antagonistima TNF α u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α .

Zloćudne bolesti

Ukupno gledano, rezultati kliničkog programa dosad ne ukazuju na povećani rizik zloćudnih bolesti uz liječenje vedolizumabom; međutim, broj zloćudnih bolesti bio je mali, a dugoročna izloženost ograničena. Procjene dugoročne sigurnosti su u tijeku.

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

U kliničkim su ispitivanjima primjenjivane intravenske doze do 10 mg/kg (približno 2,5 puta više od preporučene doze). U kliničkim ispitivanjima nije opažena toksičnost koja bi zahtijevala ograničenje doze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG05.

Mehanizam djelovanja

Vedolizumab je biološki imunosupresiv selektivan za crijeva. To je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na integrin $\alpha_4\beta_7$ koji je pretežno prisutan na pomagačkim T limfocitima u crijevima. Vežanjem na $\alpha_4\beta_7$ na određenim limfocitima vedolizumab inhibira adheziju tih stanica na mukozno adresinsku staničnu adhezijsku molekulu-1 (MAdCAM-1), ali ne i na vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je uglavnom prisutna na endotelnim stanicama crijeva i igra ključnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva probavnog trakta. Vedolizumab se ne veže na integrine $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$ niti inhibira njihovu funkciju.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na izdvojenom podskupu memorijskih pomagačkih T limfocita koji pretežno migriraju u probavni (GI) sustav i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, koji su oboje kronična, upalna, imunološki posredovana stanja probavnog trakta. Vedolizumab smanjuje gastrointestinalnu upalu kod bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Inhibirajući interakciju $\alpha_4\beta_7$ s MAdCAM-1 vedolizumab sprječava transmigraciju crijevnih memorijskih pomagačkih T limfocita kroz vaskularni endotel u parenhimsko tkivo kod nehumanih primata, te potiče reverzibilno trostruko povećanje broja tih stanica u perifernoj krvi. Mišji prekursor vedolizumaba ublažio je upalu u probavnom sustavu kod kolitičnih majmuna vrste pinč tamarina koji služe kao model za ulcerozni kolitis.

U zdravih ispitanika, bolesnika s ulceroznim kolitisom ili bolesnika s Crohnovom bolešću vedolizumab ne povisuje razine neutrofila, bazofila, eozinofila, B pomagačkih i citotoksičnih T limfocita, ukupnih memorijskih pomagačkih T limfocita, monocita ili prirodnih stanica ubojica u perifernoj krvi bez uočene leukocitoze.

Vedolizumab nije utjecao na imunološki nadzor i upalu središnjeg živčanog sustava kod eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa u nehumanih primata, modela za multiplu sklerozu. Vedolizumab nije utjecao na imunološke odgovore na provokaciju antigenom u dermisu i mišićima (vidjeti dio 4.4). Nasuprot tome, vedolizumab je inhibirao imunološki odgovor na gastrointestinalnu provokaciju antigenom u ljudskih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Tijekom liječenja vedolizumabom mogu se razviti protutijela na vedolizumab, od kojih je većina neutralizirajuća. Stvaranje anti-vedolizumab protutijela povezano je s povećanim klirensom vedolizumaba i nižim stopama kliničke remisije.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom u dozama od 0,2 do 10 mg/kg kod bolesnika je uočeno zasićenje receptora $\alpha_4\beta_7$ veće od 95% na podskupinu cirkulirajućih limfocita uključenih u imunološki nadzor crijeva.

Vedolizumab nije utjecao na promet $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita u CNS-u što je vidljivo izostankom promjene u omjeru $CD4^+/CD8^+$ u cerebrospinalnoj tekućini prije i nakon primjene vedolizumaba kod zdravih ljudskih dobrovoljaca. Ovi su podatci dosljedni s ispitivanjima kod nehumanih primata u kojima nisu zabilježeni učinci na imunološki nadzor središnjeg živčanog sustava.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ulcerozni kolitis – vedolizumab za intravensku primjenu

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (prema Mayo ocjeni rezultat od 6 do 12, endoskopski podrezultat ≥ 2) dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su ocijenjene mjere ishoda za djelotvornost u 6. i 52. tjednu (GEMINI 1). Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagonist $TNF\alpha$ infliksimab (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Za procjenu mjera ishoda u 6. tjednu, 374 bolesnika su dvostruko-slijepo randomizirana (3:2) za primanje vedolizumaba 300 mg ili placeba u 0. i 2. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ od početnih vrijednosti s popratnim smanjenjem podrezultata rektalnog krvarenja od ≥ 1 boda ili apsolutnim podrezultatom rektalnog krvarenja od ≤ 1 boda) u 6. tjednu. Tablica 2 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 2. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 6. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinički odgovor	26%	47%*
Klinička remisija [§]	5%	17% [†]
Cijeljenje sluznice [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Klinička remisija: Ukupni Mayo rezultat ≤ 2 boda i bez individualnog podrezultata > 1 boda

[¶]Cijeljenje sluznice: Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1 boda

Povoljni učinak vedolizumaba na klinički odgovor, remisiju i cijeljenje sluznice uočen je i kod bolesnika koji nisu prethodno uzimali antagoniste $TNF\alpha$ kao i kod onih s neuspješnom prethodnom terapijom $TNF\alpha$ antagonistima.

U ispitivanju GEMINI 1, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko-slijepo randomizirani za primanje vedolizumaba 300 mg ili placeba, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu djelotvornosti u 52. tjednu, 373

bolesnika iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. tjednu randomizirani su na dvostruko-slijepi način (1:1:1) za 1 od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Počevši od 6. tjedna, od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i postigli klinički odgovor, tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Tablica 3 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 52. tjednu

Mjera ishoda	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 122	Vedolizumab i.v. svakih 4 tjedna n = 125
Klinička remisija	16%	42% [†]	45% [†]
Trajni klinički odgovor [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Cijeljenje sluznice	20%	52% [†]	56% [†]
Trajna klinička remisija [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Klinička remisija bez kortikosteroida [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su bili randomizirani da primaju placebo od 6. do 52. tjedna.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trajni klinički odgovor: klinički odgovor u tjednima 6. i 52.

[#]Trajna klinička remisija: klinička remisija u tjednima 6. i 52.

[▲]Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i počevši od 6. tjedna prekinuli njihovo uzimanje i bili u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Broj bolesnika bio je n = 72 za placebo, n = 70 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 73 za vedolizumab svaka 4 tjedna

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. Približno jedna trećina bolesnika nije odgovorila na prethodno liječenje antagonistom TNF α . Od tih bolesnika, 37% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 35% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 5% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. U bolesnika koji prethodno nisu odgovorili na liječenje antagonistom TNF α uočeno je, u skupini koja je primala vedolizumab svakih 8 tjedana, vedolizumab svakih 4 tjedna odnosno placebo svakih 4 tjedna, poboljšanje u trajnom kliničkom odgovoru (47%, 43%, 16%), cijeljenju sluznice (42%, 48%, 8%), trajnoj kliničkoj remisiji (21%, 13%, 3%) i kliničkoj remisiji bez kortikosteroida (23%, 32%, 4%).

Bolesnici kod kojih nije postignut odgovor na liječenje u 6. tjednu nastavili su ispitivanje, te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Klinički odgovor temeljem djelomičnog Mayo rezultata postignut je u 10. i 14. tjednu kod većeg udjela bolesnika liječenih vedolizumabom (32% odnosno 39%) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (15% odnosno 21%).

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 25% bolesnika u 28. tjednu i 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu te su potom randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 45% bolesnika u 28. tjednu i kod 36% u 52. tjednu.

U otvorenom nastavku ispitivanja korist liječenja vedolizumabom, procijenjena prema djelomičnom Mayo rezultatu, kliničkoj remisiji i kliničkom odgovoru, bila je prisutna do 196. tjedna.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQOL, engl. *Health-related quality of life*) procijenjena je Upitnikom o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ, engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), instrumentom specifičnim za bolest, te upitnicima SF-36 i EQ-5D koji se smatraju općim instrumentima. Eksplorativne analize pokazuju da su u 6. i 52. tjednu prema rezultatima upitnika

EQ-5D i EQ-5D VAS, svim podljestvicama IBDQ (simptomi na crijevima, sistemska funkcija, emocionalna funkcija i društvena funkcija) te svih podljestvica SF-36 uključujući i Sažetak fizičke komponente (PCS) i Sažetak mentalne komponente (MCS), u skupinama koje su primale vedolizumab zabilježena klinički značajna poboljšanja koja su bila značajno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis - vedolizumab za supkutanu primjenu

Djelotvornost i sigurnost supkutanog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (prema Mayo ocjeni rezultat od 6 do 12 s endoskopskim podrezultatom ≥ 2) pokazale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju za procjenu mjera ishoda za djelotvornost u tjednu 52 (VISIBLE 1). U ispitivanju VISIBLE 1, uključeni bolesnici (n = 383) nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF α (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istodobne stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor na otvoreno liječenje intravenskim vedolizumabom u 6. tjednu mogli su se randomizirati. Za procjenu mjera ishoda u tjednu 52, 216 (56,4%) bolesnika randomizirano je i liječeno, uz dvostruko slijepi dizajn ispitivanja (2:1:1), jednim od sljedećih režima: supkutanom vedolizumabom 108 mg svaka 2 tjedna, intravenskim vedolizumabom 300 mg svakih 8 tjedana ili placebo.

Osnovna demografija bila je slična u bolesnika na vedolizumabu i na placebo. Mayo rezultat s početka ispitivanja bio je između 9 i 12 (teški ulcerozni kolitis) u oko 62% i 6 do 8 (umjereno teški ulcerozni kolitis) u oko 38% ukupne populacije iz ispitivanja.

Primarna mjera ishoda, klinička remisija, definirana je kao ukupni Mayo rezultat ≤ 2 boda i bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod u 52 tjedna u bolesnika s kliničkim odgovorom u 6. tjednu uvodnog liječenja intravenskim vedolizumabom. Klinički odgovor definiran je kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početak ispitivanja, uz prateće smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje ≥ 1 boda ili apsolutnog podrezultata za rektalno krvarenje ≤ 2 boda i bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod.

Tablica 4 prikazuje procijenjene rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju VISIBLE I u 52. tjednu

Mjera ishoda	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg svaka 2 tjedna n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg svakih 8 tjedana n = 54	Procjena ^c razlike liječenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo	P-vrijedno st ^c
Klinička remisija ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Cijeljenje sluznice ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Trajni klinički odgovor ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Trajna klinička remisija ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remisija bez kortikosteroida ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NZ)

^aMjere ishoda predstavljene su redoslijedom obavljanja testiranja u fiksnom slijedu za kontrolu greške tipa 1 od 5%

^bPlacebo skupina uključuje ispitanike koji su primali intravenski vedolizumab u 0. i 2. tjednu, te bili randomizirani za primanje placeba od 6. do 52. tjedna.

^cProcjena razlike liječenja i p-vrijednost za sve mjere ishoda temelji se na metodi Cochran-Mantel-Haenszel

^dKlinička remisija: Ukupni Mayo rezultat od ≤ 2 boda bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod u tjednu 52.

^eCijeljenje sluznice: Mayo endoskopski podrezultat od ≤ 1 bod

^fTrajni klinički odgovor: Klinički odgovor u 6. i 52. tjednu

^gTrajna klinička remisija: Klinička remisija u 6. i 52. tjednu

^hRemisija bez kortikosteroida: bolesnici koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku ispitivanja, ali su ih prestali uzimati, i bili su u kliničkoj remisiji u tjednu 52. Broj pacijenata koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku ispitivanja je iznosio n = 24 za placebo, n = 45 za supkutani vedolizumab i n = 21 za intravenski vedolizumab

NZ = nije značajno (2-strana p-vrijednost $> 0,05$)

Primarne i sekundarne mjere ishoda liječenja analizirane su u podskupinama bolesnika koji su imali neuspjelu prethodnu terapiju antagonistima TNF α (37%; n = 80) i bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α (63%; n = 136). Rezultati za bolesnike iz ispitivanja liječene placebom i supkutanim vedolizumabom u ovim podskupinama prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. VISIBLE 1 rezultati ispitivanja u tjednu 52 analizirani prema odgovoru na prethodno liječenje antagonistima TNF α

	Liječenje jednom svaka 2 tjedna	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Neuspjeh prethodnog liječenja antagonistima TNFα	n = 19	n = 39
Klinička remisija	5,3%	33,3%
Zacjeljivanje sluznice	5,3%	46,2%
Trajni klinički odgovor	15,8%	66,7%
Trajna klinička remisija	0%	2,6%
Remisija bez kortikosteroida	8,3%	27,3%
Bez prethodnog liječenja antagonistima TNFα	n = 37	n = 67
Klinička remisija	18,9%	53,7%
Zacjeljivanje sluznice	29,7%	62,7%
Trajni klinički odgovor	35,1%	62,7%
Trajna klinička remisija	8,1%	22,4%
Remisija bez kortikosteroida	8,3%	30,4%

^a Broj bolesnika s neuspjehom u prethodnom liječenju antagonistima TNF α koji koriste oralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 12 za placebo i n = 22 za supkutani vedolizumab

^b Broj bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α i koji koriste oralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 12 za placebo i n = 23 za supkutani vedolizumab

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health related quality of life*, HRQOL) procijenjena je Upitnikom o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest, te upitnikom EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, uključujući EQ 5D VAS), koji je opći instrument. Radna produktivnost procijenjena je pomoću Upitnika za radnu produktivnost i smanjenje aktivnosti (engl. *work productivity and activity impairment questionnaire*, WPAI-UC). Bolesnici liječeni supkutanim vedolizumabom zadržali su poboljšanje u bodovima za IBDQ, EQ-5D i WPAI-UC u 52. tjednu u većoj mjeri nego bolesnici koji su primali placebo.

Bolesnici koji su dovršili ispitivanje VISIBLE 1 mogli su se uključiti u otvoreni nastavak ispitivanja za procjenu dugoročne sigurnosti i djelotvornosti liječenja supkutanim vedolizumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću, koje je u tijeku.

Bolesnici u ispitivanju VISIBLE 1 koji nisu ostvarili klinički odgovor u 6. tjednu primili su treću dozu vedolizumaba 300 mg intravenskom infuzijom u 6. tjednu. Od bolesnika koji su primili treću dozu vedolizumaba 300 mg intravenskom infuzijom u 6. tjednu, 79,7% (114/143) postiglo je klinički odgovor u tjednu 14. Bolesnici koji su postigli klinički odgovor u 14. tjednu bili su podobni za uključivanje u otvoreni nastavak ispitivanja i primanje supkutano vedolizumaba od 108 mg svaka 2 tjedna. Kliničku remisiju procijenjenu prema djelomičnom Mayo rezultatu (standardizirana ocjena koja uključuje 3 od 4 bodovane podljestvice ukupnog Mayo rezultata: učestalost stolice, rektalno krvarenje i opća procjena liječnika) postiglo je 39,2% (40/102) ovih bolesnika u 40. tjednu nakon prelaska na supkutani vedolizumab u otvorenom nastavku ispitivanja.

Bolesnici randomizirani u skupinu za liječenje intravenskim vedolizumabom u ispitivanju VISIBLE 1 primali su vedolizumab 300 mg intravenski u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga, do 52. tjedna. U 52. tjednu ovi su bolesnici ušli u otvoreni nastavak ispitivanja i primali 108 mg supkutano vedolizumaba svaka 2 tjedna. Klinička remisija procijenjena djelomičnim Mayo rezultatom zadržala se u oko 77% bolesnika 24 tjedna nakon prelaska na supkutani vedolizumab u otvorenom nastavku ispitivanja.

Crohnova bolest – vedolizumab za intravensku primjenu

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [CDAI] 220 do 450) ispitane su u 2 ispitivanja (GEMINI 2 i 3). Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF α (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze peroralnih kortikosteroida, imunomodulatora i antibiotika.

Ispitivanje GEMINI 2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje za procjenu mjera ishoda za djelotvornost u 6. i 52. tjednu. Bolesnici (n = 368) su dvostruko slijepo randomizirani (3:2) za primanje 2 doze vedolizumaba 300 mg ili placebo u 0. i 2. tjednu. Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (definiran kao rezultat CDAI \leq 150 bodova) u 6. tjednu i udio bolesnika s pojačanim kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje od \geq 100 bodova na rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu (vidjeti tablicu 6).

U ispitivanju GEMINI 2, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko slijepo randomizirani za primanje bilo vedolizumaba 300 mg ili placebo, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu djelotvornosti u 52. tjednu, 461 bolesnik iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor (definiran kao smanjenje od \geq 70 bodova u rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu, dvostruko slijepo su randomizirani (1:1:1) u 1 od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i u 6. tjednu su pokazivali klinički odgovor tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu (vidjeti tablicu 7).

Ispitivanje GEMINI 3 bilo je drugo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje za ocjenu djelotvornosti u 6. i 10. tjednu na podskupini bolesnika koji su definirani kao oni koji nisu odgovorili na barem 1 standardno liječenje i na liječenje antagonistima TNF α (uključujući bolesnike bez odgovora na primarno liječenje) kao i u ukupnoj populaciji koja je također uključivala bolesnike koji nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju i prije nisu primali terapiju antagonistima TNF α . Bolesnici (n = 416), među kojima približno 75% njih nije odgovorilo na terapiju antagonistima TNF α , su dvostruko slijepo randomizirani (1:1) za primanje ili vedolizumaba 300 mg ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kliničkoj remisiji u 6. tjednu u subpopulaciji bolesnika koji nisu reagirali na antagonist TNF α . Kao što je navedeno u tablici 6, iako primarna mjera ishoda nije ostvarena, eksplorativne analize pokazuju da su uočeni klinički značajni rezultati.

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima GEMINI 2 i 3 u 6. i 10. tjednu

Mjera ishoda	Placebo	Vedolizumab i.v.
Ispitivanje GEMINI 2		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Promjena razine serumskog C- reaktivnog proteina u odnosu na vrijednosti prije ispitivanja do 6. tjedna, medijan (μ g/mL)		
Ukupno‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
Ispitivanje GEMINI 3		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinička remisija, 10. tjedan		
Ukupno	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima)	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Održana klinička remisija#¶		
Ukupno	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α Antagonistom (antagonistima)	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF α ‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF α antagonistom (antagonistima) ^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

* p < 0,05

†nije statistički značajno

‡sekundarnu mjeru ishoda treba gledati kao eksplorativnu putem prethodno navedenog postupka statističkog testiranja

§nije statistički značajno, druge mjere ishoda stoga nisu statistički testirane

¶n = 157 za placebo i n = 158 za vedolizumab

#Održana klinička remisija: klinička remisija u 6. i 10. tjednu

^Eksplorativna mjera ishoda

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 2 u 52. tjednu

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 154	Vedolizumab i.v. svaka 4 tjedna n = 154
Klinička remisija	22%	39% [†]	36% [‡]
Pojačani klinički odgovor	30%	44% [‡]	45% [‡]
Klinička remisija bez kortikosteroida [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trajna klinička remisija [¶]	14%	21%	16%

*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su randomizirani za primanje placeba od 6. do 52. tjedna.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i koji su počevši od 6. tjedna prekinuli liječenje kortikosteroidima, te su bili u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Brojevi bolesnika bili su n = 82 za placebo, n = 82 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 80 za vedolizumab svaka 4 tjedna

[¶]Trajna klinička remisija: Klinička remisija kod ≥ 80% studijskih posjeta uključujući završni posjet (tjedan 52)

Eksplorativne analize istražile su djelovanje istovremene primjene kortikosteroida i imunomodulatora na indukciju remisije s vedolizumabom. Kombinirana terapija, najviše s istovremeno primijenjenim kortikosteroidima, čini se djelotvornija u indukciji remisije u Crohnoj bolesti od vedolizumaba samog ili s istovremeno primjenjivanim imunomodulatorima, koji su pokazali manju razliku u stopi remisije u odnosu na placebo. Stopa kliničke remisije u ispitivanju GEMINI 2 u 6. tjednu iznosila je 10% (razlika u odnosu na placebo bila je 2%, 95%-tni interval pouzdanosti: -6, 10) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi sa 20% (razlika u odnosu na placebo 14%, 95%-tni interval pouzdanosti: -1, 29) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. U 6. i 10. tjednu ispitivanja GEMINI 3 odgovarajuće stope kliničke remisije iznosile su 18% (razlika u odnosu na placebo 3%, 95%-tni interval pouzdanosti: -7, 13) i 22% (razlika u odnosu na placebo 8%, 95%-tni interval pouzdanosti: -3, 19) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi s 20% (razlika u odnosu na placebo 11%, 95%-tni interval pouzdanosti: 2, 20) i 35% (razlika u odnosu na placebo 23%, 95%-tni interval pouzdanosti: 12, 33) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. Ti su učinci zabilježeni bez obzira na to jesu li se istovremeno primjenjivali i imunomodulatori ili nisu.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. U ispitivanju GEMINI 2 približno polovica bolesnika prethodno nije odgovorila na terapiju antagonistom TNFα. Od ovih bolesnika, 28% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 27% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 13% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. Pojačani klinički odgovor postignut je u 29%, 38% odnosno 21% bolesnika, a klinička remisija bez kortikosteroida postignuta je kod 24%, 16% odnosno 0% bolesnika.

Bolesnici koji nisu postigli odgovor u 6. tjednu u ispitivanju GEMINI 2 zadržani su u ispitivanju te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Pojačani klinički odgovor uočen je u 10. i 14. tjednu u većem udjelu za bolesnike liječene vedolizumabom 16% odnosno 22%, u usporedbi sa bolesnicima koji su primali placebo 7% odnosno 12%. Nije bilo klinički značajne razlike u kliničkoj remisiji između skupina u ovim vremenskim točkama. Analize kliničke remisije u 52. tjednu u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u 6. tjednu već su odgovor postigli u 10. ili 14. tjednu ukazuju da bolesnici s Crohnom bolešću koji ne odgovore na liječenje mogu imati koristi od doze vedolizumaba u 10. tjednu.

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana u ispitivanju GEMINI 2, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 23% bolesnika u 28. tjednu, te kod 32% bolesnika u 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu i potom su randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na

liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 46% bolesnika u 28 tjedana te kod 41% bolesnika u 52 tjedna.

U ovom otvorenom nastavku ispitivanja klinička remisija i klinički odgovor zabilježeni su u bolesnika do 196 tjedana.

Eksplozivne analize pokazale su da su u ispitivanju GEMINI 2 uočena klinički značajna poboljšanja uz vedolizumab primijenjen svaka 4 tjedna i svakih 8 tjedana i ta su poboljšanja bila znatno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo od početka do 52. tjedna prema ljestvicama EQ-5D i EQ-5D VAS, ukupnom IBDQ rezultatu, te IBDQ podljestvicama za crijevne simptome i sistemsku funkciju.

Crohnova bolest - vedolizumab za supkutanu primjenu

Djelotvornost i sigurnost supkutanog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [CDAI] 220 do 450) pokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju za procjenu mjera ishoda za djelotvornost u tjednu 52 (VISIBLE 2). U ispitivanju VISIBLE 2, uključeni bolesnici (n = 644) imali su neadekvatan odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje pri jednom standardnom liječenju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore, i/ili antagoniste TNF α (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istodobne stabilne doze peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i imunomodulatora.

Pogodni za randomizaciju bili su bolesnici koji su u 6. tjednu postigli klinički odgovor na otvoreno liječenje intravenskim vedolizumabom. Za procjenu mjera ishoda u 52. tjednu, 409 (64%) bolesnika je randomizirano i liječeno uz dvostruko slijepi dizajn ispitivanja (2:1) i primanje supkutanog vedolizumaba 108 mg (n = 275) ili supkutanog placeba (n = 134) svaka 2 tjedna.

Osnovna demografija bila je slična u bolesnika na vedolizumabu i na placebo. CDAI na početku ispitivanja iznosio je > 330 (teška Chronova bolest) u oko 41% i \leq 330 (umjereno teška Chronova bolest) u oko 59% ukupne populacije iz ispitivanja.

Početkom 6. tjedna, od bolesnika koji su postigli klinički odgovor (definiran kao smanjenje \geq 70 bodova za CDAI u odnosu na početak ispitivanja) i uzimali kortikosteroide tražilo se da počnu postepeno smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s kliničkom remisijom (CDAI bodovi \leq 150) u tjednu 52. Sekundarne mjere ishoda bile su udio bolesnika s poboljšanim kliničkim odgovorom (smanjenje od \geq 100 bodova za CDAI u odnosu na početak ispitivanja) u 52. tjednu, udio bolesnika s remisijom bez kortikosteroida (bolesnici koji su uzimali peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja, prekinuli uzimanje kortikosteroida i bili u kliničkoj remisiji) u 52. tjednu, te udio bolesnika bez prethodnog liječenja antagonistima TNF α koji su postigli kliničku remisiju (CDAI \leq 150) u 52. tjednu.

Tablica 8 prikazuje procijenjene rezultate primarne i sekundarnih mjera ishoda.

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju VISIBLE 2 u 52. tjednu

Mjera ishoda *	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg svaka 2 tjedna n = 275	Procjena [‡] razlike liječenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo	P-vrijednost [‡]
Klinička remisija [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	P = 0,008
Poboljšani klinički odgovor [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	P = 0,167 (NZ)
Remisija bez kortikosteroida ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	P = 0,002 ^{‡‡}
Klinička remisija u bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	P = 0,591 ^{‡‡}

*Mjere ishoda predstavljene su redoslijedom obavljanja testiranja u fiksnom slijedu za kontrolu greške tipa I od 5%

[†]Placebo skupina uključuje ispitanike koji su primali intravenski vedolizumab u 0. i 2. tjednu, te bili randomizirani za primanje placeba od tjedna 6 do tjedna 52.

[‡] Procjena razlike liječenja i p-vrijednost za sve mjere ishoda temelji se na metodi Cochrane-Mantel-Haenszel

[§]Klinička remisija: CDAI \leq 150 u 52. tjednu

[#] Poboljšani klinički odgovor: smanjenje od \geq 100 bodova za CDAI u odnosu na početak ispitivanja (0. tjedan), u 52. tjednu

^{**}Remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su uzimali peroralne kortikosteroide na početku, ali su ih prestali uzimati, i bili u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Broj bolesnika koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku je iznosio n = 44 za placebo i n = 95 za supkutani vedolizumab

^{††} Klinička remisija: (CDAI \leq 150 u 52. tjednu) u bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α (n = 63 placebo; n = 107 supkutani vedolizumab)

^{‡‡} nominalna p-vrijednost

NZ = nije značajno (2-strana p-vrijednost > 0,05)

Primarna i sekundarne mjere ishoda analizirane su u podskupinama bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α (42%; n = 170), bolesnika kod kojih je prethodna terapija antagonistima TNF α bila neuspješna (51%; n = 210), i bolesnika koji su bili izloženi prethodnoj terapiji antagonistima TNF α , ali nisu imali neuspjeh terapije (7%; n = 29). Rezultati za bolesnike iz ispitivanja liječene placebom i supkutanim vedolizumabom u ovim podskupinama prikazani su u tablicama 9 i 10.

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu ispitivanja VISIBLE 2 u bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α

Mjera ishoda	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg svaka 2 tjedna n = 107	Razlika liječenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo
Klinička remisija	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Poboljšani klinički odgovor	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Remisija bez kortikosteroida ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

^{**} Broj bolesnika koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF α koji koriste peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 22 za placebo i n = 39 za supkutani vedolizumab

Tablica 10. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu ispitivanja VISIBLE 2 u bolesnika s neuspješnom terapijom antagonistima TNF α

Mjera ishoda	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg svakih 8 tjedana	Razlika liječenja (95% CI)
	n = 59	n = 151	Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo
Klinička remisija	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Poboljšani klinički odgovor	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Remisija bez kortikosteroida**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

** Broj bolesnika s neuspjehom u prethodnom liječenju antagonistima TNF α koji koriste peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 20 za placebo i n = 52 za supkutani vedolizumab

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQOL) procijenjena je Upitnikom o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest i upitnikom EQ-5D (uključujući EQ-5D VAS), koji je opći instrument. Radna produktivnost procijenjena je pomoću upitnika WPAI-CD. Bolesnici liječeni supkutanim vedolizumabom zadržali su poboljšanje u bodovima za IBDQ, EQ-5D i WPAI-CD u 52. tjednu u većoj mjeri nego bolesnici koji su primali placebo.

Bolesnici koji su dovršili ispitivanje VISIBLE 2 mogli su se uključiti u otvoreni nastavak ispitivanja, koji je u tijeku, za procjenu dugoročne sigurnosti i djelotvornosti liječenja supkutanim vedolizumabom u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vedolizumab u 1 ili više podskupina pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pojedinačne i uzastopnih doza vedolizumaba ispitana je na zdravim dobrovoljcima te u bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Apsorpcija

U bolesnika koji su primili 300 mg intravenskog vedolizumaba kao polusatnu intravensku infuziju u 0. i 2. tjednu, srednja vrijednost najniže serumske koncentracije u 6. tjednu bila je 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,51) kod ulceroznog kolitisa i 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 17,45) kod Crohnove bolesti. U ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom, počevši od 6. tjedna, bolesnici su primali 300 mg intravenskog vedolizumaba svakih 8 ili 4 tjedna. U bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 7,24) odnosno 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 24,43). U bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 9,08) odnosno 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 22,55).

U ispitivanjima u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koji primaju supkutani vedolizumab, s početkom u 6. tjednu, bolesnici su primali 108 mg supkutanog vedolizumaba svaka 2 tjedna. Srednja vrijednost koncentracija u serumu u ravnotežnom stanju iznosile su 35,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,2) u bolesnika s ulceroznim kolitisom i 31,4 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 14,7) u bolesnika s Crohnovom bolešću. Bioraspoloživost vedolizumaba nakon primjene jedne supkutane doze od 108 mg u odnosu na jednu intravensku dozu bila je oko 75%. Medijan vremena za dostizanje maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) bio je 7 dana (raspon od 3 do 14 dana), a srednja maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) bila je 15,4 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 3,2).

Distribucija

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da je volumen distribucije vedolizumaba približno 5 litara. Vezivanje vedolizumaba na proteine plazme nije ispitano. Vedolizumab je terapijsko monoklonsko protutijelo za koje se ne očekuje da će se vezati za proteine plazme.

Vedolizumab ne prolazi krvno-moždanu barijeru nakon intravenske primjene. Vedolizumab 450 mg primijenjen intravenski nije detektiran u cerebrospinalnoj tekućini zdravih ispitanika.

Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima o intravenskoj i supkutanoj primjeni ukazuju da je klirens vedolizumaba približno 0,162 l/dan (putem linearne eliminacije) i da je poluživot u serumu 26 dana. Točan put eliminacije vedolizumaba nije poznat. Analize populacijske farmakokinetike ukazuju na to da, iako niske razine albumina, povećana tjelesna težina i prethodno liječenje lijekovima protiv TNF mogu povećati klirens vedolizumaba, jačina njihovih učinaka ne smatra se klinički značajnom.

Linearnost

Vedolizumab je iskazao linearnu farmakokinetiku pri serumskim koncentracijama većim od 1 µg/ml.

Posebne skupine bolesnika

Dob ne utječe na klirens vedolizumaba kod bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću na temelju analiza populacijske farmakokinetike. Nisu provedena službena ispitivanja procjene učinaka oštećenja bubrega ili jetre na farmakokinetiku vedolizumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Dugoročna ispitivanja vedolizumaba na životinjama za procjenu njegovog kancerogenog potencijala nisu provedena jer farmakološki modeli odgovora na monoklonska protutijela ne postoje. Kod vrsta koje su farmakološki reagirale na liječenje (majmuni roda cynomolgus (makaki majmuni)) nije bilo dokaza stanične hiperplazije ili sustavne imunomodulacije koja bi mogla biti povezana s onkogenozom u 13- i 26- otjednim toksikološkim ispitivanjima. Nadalje, nisu otkriveni učinci vedolizumaba na brzinu proliferacije ili citotoksičnost staničnih linija humanih tumora koje eksprimiraju integrin $\alpha_4\beta_7$ in vitro.

Na životinjama nisu provedena ispitivanja plodnosti s vedolizumabom. Ne može se donijeti konačan zaključak o reproduktivnim organima mužjaka kod ispitivanja toksičnosti ponovljene doze na makaki majmunima. S obzirom da se vedolizumab ne veže na tkivo muških reproduktivnih organa u majmuna i ljudi, te s obzirom na intaktnu plodnost uočenu kod mužjaka miševa s deficitom β_7 integrina, utjecaj vedolizumaba na plodnost muškaraca se ne očekuje.

Primjena vedolizumaba kod nosećih makaki majmuna tijekom većine gestacije nije dokazala učinke na teratogenost, prenatalni ili postnatalni razvoj u mladunčadi do dobi od 6 mjeseci. Niske razine (< 300 µg/l) vedolizumaba uočene su 28. dan nakon okota u mlijeku 3 od 11 ženki makaki majmuna koje su svaka dva tjedna primale 100 mg/kg vedolizumaba, ali ne i u životinja koje su primale 10 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Citratna kiselina hidrat
Natrijev citrat dihidrat
L-histidin
L-histidinklorid
L-argininklorid
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati.

Po potrebi, jedna se napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može ostaviti izvan hladnjaka, zaštićena od svjetlosti, na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 7 dana. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu koja stoji izvan hladnjaka dulje od 7 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju u staklenoj (staklo tip I) štrcaljki od 1 ml s fiksno pričvršćenom iglom tankih stijenki i duljine 1,27 cm, od 27 G. Štrcaljka ima gumeni poklopac igle, umetnut u plastični okvir, te gumeni čep.

Napunjena štrcaljka vedolizumaba za supkutanu primjenu je jednodozna štrcaljka za jednokratnu primjenu lijeka ručnim ubrizgavanjem. Svaka napunjena štrcaljka opremljena je sigurnosnim sklopom koji se aktivira kako bi se zaštita izvukla i blokirala preko igle kad završi ubrizgavanje.

Pakiranje od 1 ili 2 napunjene štrcaljke i višestruka pakiranja od 6 (6 pakiranja od 1) napunjenih štrcaljki.

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici u staklenoj (staklo tip I) štrcaljki s fiksno pričvršćenom iglom tankih stijenki duljine 1,27 cm, od 27 G. Štrcaljka ima gumeni poklopac igle, umetnut u plastični okvir, te gumeni čep.

Napunjena brizgalica vedolizumaba za supkutanu primjenu je jednodozna brizgalica za jednokratnu primjenu lijeka mehaničkim ubrizgavanjem. Svaka napunjena brizgalica opremljena je automatskim štitnikom igle koji se izvlači i zaključava iznad igle kad se uređaj ukloni s mjesta injekcije.

Pakiranje od 1 ili 2 napunjene brizgalice i višestruka pakiranja od 6 (6 pakiranja od 1) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za primjenu

Nakon što napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu izvadite iz hladnjaka, pričekajte 30 minuta prije injekcije kako bi otopina dosegla sobnu temperaturu.

Nemojte napunjenu štrcaljku ili brizgalicu izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Ne zamrzavati. Nemojte koristiti ako je lijek bio zamrzavan.

Prije primjene vizualno pregledajte otopinu kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje. Otopina bi trebala biti bezbojna do žuta. Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu ako su vidljive čestice ili promjena boje.

Svaka napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalice namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska
medinfoEMEA@takeda.com

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

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/14/923/002: 1 napunjena štrcaljka

EU/1/14/923/003: 2 napunjene štrcaljke

EU/1/14/923/004 Višestruko pakiranje: 6 (6 pakiranja od 1) napunjenih štrcaljki

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/14/923/005: 1 napunjena brizgalice

EU/1/14/923/006: 2 napunjene brizgalice

EU/1/14/923/007 Višestruko pakiranje: 6 (6 pakiranja od 1) napunjenih brizgalica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. prosinca 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI 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 PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
SAD

Abbvie Biotechnology, Ltd
Road #2 Km 59.2
PO Box 2191
Barceloneta
Portoriko 00617

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801
SAD

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.
9450 Winnetka Avenue North
Minneapolis
MN 55445
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austrija

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 (MAH) 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).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg vedolizumaba
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 60 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid,
polisorbat 80.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

**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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati 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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPOTREBU

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

NALJEPNICA BOČICE (300 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
vedolizumab
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM) – NAPUNJENA ŠTRCALJKA (108 mg)
(ISKLUČUJUĆI VIŠESTRUKA PAKIRANJA)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid,
L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.

**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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 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 SADRŽAVATI VANJSKO PAKIRANJE

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM) (108 mg)
(6x1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (6 pakiranja od 1) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/004 (6x1 napunjena štrcaljka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
NAPUNJENE ŠTRCALJKE (108 mg)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid,
L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka

Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/004 (6x1 napunjena štrcaljka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
POKROV (NAPUNJENA ŠTRCALJKA) (108 mg)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
vedolizumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S (kao Takeda logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo za jednokratnu upotrebu.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ŠTRCALJKE (108 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Entyvio 108 mg injekcija
vedolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,68 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM) – NAPUNJENJA BRIZGALICA (108 mg)
(ISKLJUČUJUĆI VIŠESTRUKA PAKIRANJA)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
vedolizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid,
L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM) (108 mg)
(6x1 NAPUNJENA BRIZGALICA)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (6 pakiranja po 1) napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/007 (6x1 napunjena brizgalica)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
NAPUNJENA BRIZGALICA (108 mg)**

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
vedolizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 108 mg vedolizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid,
L-argininklorid, polisorbitat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica

Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati 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**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

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

EU/1/14/923/007 (6x1 napunjena brizgalica)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPOTREBU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Entyvio 108 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POKROV (NAPUNJENA BRIZGALICA) (108 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
vedolizumab

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

Takeda Pharma A/S (kao Takeda logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo za jednokratnu upotrebu.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALOM UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BRIZGALICE (108 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Entyvio 108 mg štrcaljka
vedolizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,68 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju vedolizumab

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Entyvio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Entyvio
3. Kako ćete primati Entyvio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Entyvio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Entyvio i za što se koristi

Što je Entyvio

Entyvio sadrži djelatnu tvar vedolizumab. Vedolizumab pripada skupini bioloških lijekova zvanih monoklonska protutijela.

Kako djeluje Entyvio

Vedolizumab djeluje blokirajući protein na površini bijelih krvnih stanica koji uzrokuje upalu kod ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti i pouchitisa. Na taj način smanjuje razmjere upale.

Za što se koristi Entyvio

Entyvio se koristi u odraslih bolesnika za liječenje znakova i simptoma:

- umjereno do izrazito aktivnog ulceroznog kolitisa
- umjereno do izrazito aktivne Crohnove bolesti
- umjereno do izrazito aktivnog kroničnog pouchitisa.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolest koja uzrokuje upalu debelog crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je bolest koja uzrokuje upalu probavnog sustava. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

Pouchitis

Pouchitis je bolest koja uzrokuje upalu sluznice vrećice napravljene tijekom operacije radi liječenja ulceroznog kolitisa. Ako imate pouchitis, možda ćete prvo dobiti antibiotike. Ako ne reagirate dovoljno dobro na antibiotike, Vaš liječnik može Vam dati Entyvio za smanjenje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego primite Entyvio

Nemojte koristiti Entyvio:

- ako ste alergični na vedolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu tešku infekciju - na primjer tuberkulozu, trovanje krvi, teški proljev ili povraćanje (gastroenteritis), infekciju živčanog sustava.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što dobijete Entyvio razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru kada prvi put primite ovaj lijek, tijekom liječenja i između doza:

- ako Vam se pojavi zamagljeni vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hoda ili problemi s ravnotežom, trajna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi **ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga** poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (**PML**).
- ako imate **infekciju**, ili mislite da imate infekciju – znakovi uključuju zimicu, drhtavicu, ustrajni kašalj ili povišenu temperaturu. Neke infekcije mogu postati ozbiljne te moguće čak opasne po život ako se ne liječe.
- ako Vam se pojave znakovi **alergijske reakcije ili drugih reakcija na infuziju** poput piskanja, poteškoća u disanju, koprivnjače, svrbeža, oticanja ili omaglice. Ti se znakovi mogu pojaviti tijekom ili nakon infuzije. Za više pojedinosti pogledajte infuzijske i alergijske reakcije u dijelu 4.
- ako ćete primiti **cjepivo** ili ste nedavno cijepljeni. Entyvio može utjecati na način kako reagirate na cjepivo.
- ako imate rak, recite svom liječniku. Vaš će liječnik morati odlučiti smijete li primiti Entyvio.
- ako se ne osjećate bolje budući da u nekih bolesnika s vrlo aktivnom Crohnovom bolesti vedolizumab može početi djelovati tek nakon 14 tjedana.

Djeca i adolescenti

Entyvio se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) zbog nedostatka podataka o primjeni ovog lijeka u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Entyvio

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Entyvio se ne smije davati s drugim biološkim lijekovima koji suprimiraju imunološki sustav jer učinak u toj kombinaciji nije poznat.

Recite svom liječniku ako ste prethodno uzimali:

- natalizumab (lijek za multiplu sklerozu) ili
- rituksimab (lijek za određene vrste raka i reumatoidni artritis).

Vaš će liječnik odlučiti smijete li primiti Entyvio.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Učinci lijeka Entyvio u trudnih žena nisu poznati. Stoga se primjena ovog lijeka ne preporučuje tijekom trudnoće. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti je li korist od liječenja značajno veća od potencijalnog rizika za Vas i Vaše dijete.

Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje se da izbjegavate trudnoću tijekom primjene lijeka Entyvio. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4,5 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Dojenje

Obratite se svom liječniku ako dojite ili ako namjeravate dojiti. Entyvio se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o mogućem učinku na dijete i na proizvodnju mlijeka. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Entyvio uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa alatima i strojevima. Mali broj bolesnika osjetio je omaglicu nakon primanja lijeka Entyvio. Ako osjećate omaglicu, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

3. Kako ćete primiti Entyvio

Koliko ćete lijeka Entyvio primiti

Liječenje lijekom Entyvio jednako je za ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest i pouchitis.

Preporučena doza iznosi 300 mg lijeka Entyvio dana na sljedeći način (vidjeti tablicu u nastavku):

Broj liječenja (infuzije)	Vremensko određivanje liječenja (infuzija)
Liječenje 1	0 tjedana
Liječenje 2	2 tjedna nakon liječenja 1
Liječenje 3	6 tjedana nakon liječenja 1
Daljnja liječenja	Svakih 8 tjedana

Vaš liječnik može odlučiti promijeniti ovakav raspored liječenja ovisno o tome kako Entyvio kod Vas djeluje.

- Infuziju će Vam dati liječnik ili medicinska sestra, kapanjem u jednu od vena na Vašoj ruci (intravenska infuzija) tijekom približno 30 minuta.
- Za prve dvije infuzije, liječnik ili medicinska sestra će Vas pomno nadzirati tijekom infuzije i približno 2 sata nakon dovršetka infuzije. Kod svih naknadnih infuzija (nakon prve 2) nadzirat će Vas se tijekom infuzije i još približno sat vremena nakon dovršetka infuzije.

Ako ste zaboravili ili propustite primiti Entyvio infuziju

Ako zaboravite ili propustite doći na infuziju, čim prije se dogovorite s liječnikom za drugi termin.

Ako prestanete primiti Entyvio

Nemojte prestati primiti Entyvio bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **odmah** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- alergijske reakcije (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) - znakovi mogu uključivati piskanje ili otežano disanje, koprivnjaču, svrbež kože, oticanje, mučninu, bol na mjestu infuzije, crvenilo kože i
- infekcije (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) - znakovi mogu uključivati: zimicu ili drhtavicu, povišenu temperaturu ili osip

Druge nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **što je prije moguće** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- obična prehlada
- bol u zglobovima
- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala pluća
- infekcija debelog crijeva uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*
- vrućica
- infekcija u prsištu
- umor
- kašalj
- gripa (influenca)
- bol u leđima
- bol u grlu
- infekcija sinusa
- svrbež
- osip i crvenilo
- bol u udovima
- grčevi mišića
- slabost u mišićima
- infekcija grla
- želučana gripa
- analna infekcija
- analna ranica
- tvrda stolica
- nadutost trbuha
- vjetrovi
- visoki krvni tlak
- peckanje ili trnci
- žgaravica
- hemoroidi
- začepljen nos
- ekcem
- noćna znojenja
- akne (bubuljice)
- rektalno krvarenje
- nelagoda u prsnom košu
- herpes zoster

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- crvenilo i osjetljivost u području korijena dlake
- gljivična infekcija grla i usta
- infekcija rodnice
- zamućen vid (gubitak oštine vida)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- iznenadna teška alergijska reakcija koja može prouzročiti otežano disanje, oticanje, ubrzane otkucaje srca, znojenje, pad krvnog tlaka, ošamućenost, gubitak svijesti i kolaps (anafilaktička reakcija i anafilaktički šok)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- plućna bolest koja uzrokuje nedostatak zraka (intersticijska plućna bolest)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. 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 Entyvio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Entyvio primjenjuju liječnik ili medicinska sestra te bolesnici ne trebaju čuvati Entyvio niti rukovati njime.

Entyvio je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine: Upotrijebiti odmah. Ako to nije moguće, rekonstituirana otopina u bočici može se čuvati do 8 sati pri 2 °C-8 °C. Razrijeđena otopina u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi ne višoj od 25 °C ili do 24 sata u hladnjaku (2 °C-8 °C) ili, kombinirano, do 12 sati na sobnoj temperaturi i u hladnjaku (2 °C-8 °C) preostalo vrijeme do ukupno 24 sata. Razdoblje od 24 sata može uključivati do 8 sati pri 2 °C-8 °C za rekonstituiranu otopinu u bočici i do 12 sati pri 20 °C-25 °C za razrijeđenu otopinu u vrećici za infuziju, ali vrećica za infuziju mora biti pohranjena u hladnjaku (2 °C-8 °C) tijekom preostalog dijela razdoblja od 24 sata. Svo vrijeme u kojem se rekonstituirana otopina čuvala u bočici treba oduzeti od vremena u kojem se otopina može čuvati u vrećici za infuziju.

Ne zamrzavati.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako prije primjene uočite čestice u tekućini ili promjenu boje (otopina treba biti prozirna ili opalescentna, bezbojna do žućkasta).

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 Entyvio sadrži

- **Djelatna tvar** je vedolizumab. Svaka bočica sadrži 300 mg vedolizumaba.
- **Drugi sastojci (pomoćne tvari)** su L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid, saharoza i polisorbat 80.

Kako Entyvio izgleda i sadržaj pakiranja

- Entyvio je bijeli do gotovo bijeli prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji se isporučuje u staklenoj bočici s gumenim čepom i plastičnim zatvaračem.
- Jedno pakiranje lijeka Entyvio sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

Proizvođač

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austrija

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Ova je uputa dostupna u formatima za slijepu i slabovidnu osobu a može se zatražiti od lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://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 rekonstituciju i infuziju

1. Pri pripremi otopine lijeka Entyvio za intravensku infuziju pridržavajte se aseptične tehnike.
2. Uklonite zatvarač s bočice i obrišite čep alkoholnom vatom. Rekonstituirajte vedolizumab sa 4,8 ml sterilne vode za injekcije na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) koristeći štrcaljku s iglom veličine 21G-25G.
3. Umetnite iglu u bočicu kroz središte čepa i usmjerite mlaz tekućine prema stijenci bočice kako biste izbjegli prekomjerno pjenjenje.
4. Lagano vrtite bočicu najmanje 15 sekundi. Nemojte snažno tresti niti okretati.
5. Neka bočica odstoji do 20 minuta na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) kako bi se omogućila rekonstitucija i slijeganje pjene; bočicu se za to vrijeme smije vrtiti i provjeravati otapanje. Ako se sadržaj ne otopi u cijelosti nakon 20 minuta, pričekajte još dodatnih 10 minuta.
6. Prije razrjeđivanja provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra ili opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Rekonstituirana otopina nekarakteristične boje ili koja sadrži čestice ne smije se primijeniti.
7. Kad se otopi, lagano preokrenite bočicu tri puta.
8. Odmah izvucite 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio uporabom štrcaljke s iglom 21-5G.
9. Dodajte 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio u 250 ml sterilne 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju i lagano promiješajte vrećicu za infuziju (ne morate izvući 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju iz vrećice za infuziju prije dodavanja lijeka Entyvio). Ne dodajte druge lijekove u pripremljenu otopinu za infuziju ili komplet za intravensku infuziju. Otopinu za infuziju primijenite tijekom 30 minuta.

Nakon rekonstitucije, otopinu za infuziju treba upotrijebiti čim je prije moguće.

	Uvjeti čuvanja	
	Hladnjak (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstituirana otopina u bočici	8 sati	Ne čuvati ¹
Razrijeđena otopina u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju	24 sata ^{2,3}	12 sati ²

¹Za rekonstituiranje je dozvoljeno do 30 minuta.

²Navedeno vrijeme pretpostavlja da se rekonstituirana otopina odmah razrjeđuje u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju i čuva samo u vrećici za infuziju. Svo vrijeme u kojem se rekonstituirana otopina čuvala u bočici treba oduzeti od vremena u kojem se otopina može čuvati u vrećici za infuziju.

³To razdoblje može uključiti do 12 sati pri 20 °C-25 °C.

Ne zamrzavati. Niti jedan neiskorišteni dio rekonstituirane otopine ili otopine za infuziju nemojte pohranjivati za ponovnu uporabu.

Svaka je bočica lijeka namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki vedolizumab

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Entyvio i za što se koristi

Što je Entyvio

Entyvio sadrži djelatnu tvar vedolizumab. Vedolizumab pripada skupini bioloških lijekova zvanih monoklonska protutijela.

Kako djeluje Entyvio

Entyvio djeluje blokirajući protein na površini bijelih krvnih stanica koji uzrokuje upalu kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Na taj način smanjuje razmjere upale.

Za što se koristi Entyvio

Entyvio se koristi u odraslih bolesnika za liječenje znakova i simptoma:

- umjereno do izrazito aktivnog ulceroznog kolitisa
- umjereno do izrazito aktivne Crohnove bolesti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolest koja uzrokuje upalu debelog crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je bolest koja uzrokuje upalu probavnog sustava. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Entyvio

Nemojte primjenjivati Entyvio:

- ako ste alergični na vedolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu tešku infekciju - primjerice tuberkulozu, trovanje krvi, teški proljev ili povraćanje (gastroenteritis), infekciju živčanog sustava

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što dobijete Entyvio razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kada prvi put primijenite ovaj lijek, tijekom liječenja i između doza:

- ako Vam se pojavi zamagljeni vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hoda ili problemi s ravnotežom, trajna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi **ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga** poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (**PML**).
- ako imate **infekciju**, ili mislite da imate infekciju – znakovi uključuju zimicu, drhtavicu, ustrajni kašalj ili povišenu temperaturu. Neke infekcije mogu postati ozbiljne te moguće čak opasne po život ako se ne liječe.
- ako Vam se pojave znakovi **alergijske reakcije** poput piskanja, otežanog disanja, koprivnjače, svrbeža, oticanja ili omaglice. Za više pojedinosti pogledajte alergijske reakcije u dijelu 4.
- ako ćete primiti **cjepivo** ili ste nedavno cijepljeni. Entyvio može utjecati na način kako reagirate na cjepivo.
- ako imate rak, recite svom liječniku. Vaš će liječnik morati odlučiti smijete li primiti Entyvio.
- ako se ne osjećate bolje budući da u nekih bolesnika s vrlo aktivnom Crohnovom bolesti vedolizumab može početi djelovati tek nakon 14 tjedana.

Djeca i adolescenti

Entyvio se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) zbog nedostatka podataka o primjeni ovog lijeka u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Entyvio

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Entyvio se ne smije davati s drugim biološkim lijekovima koji suprimiraju imunološki sustav jer učinak u toj kombinaciji nije poznat.

Recite svom liječniku ako ste prethodno uzimali:

- natalizumab (lijek za multiplu sklerozu) ili
- rituksimab (lijek za određene vrste raka i reumatoidni artritis). Vaš će liječnik odlučiti smijete li primiti Entyvio.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Učinci lijeka Entyvio u trudnih žena nisu poznati. Stoga se primjena ovog lijeka ne preporučuje tijekom trudnoće. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti je li korist od liječenja značajno veća od potencijalnog rizika za Vas i Vaše dijete.

Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje se da izbjegavate trudnoću tijekom primjene lijeka Entyvio. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4,5 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Dojenje

Obratite se svom liječniku ako dojite ili ako namjeravate dojiti. Entyvio se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o mogućem učinku na dijete i na proizvodnju mlijeka. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Entyvio uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa alatima i strojevima. Mali broj bolesnika osjetio je omaglicu nakon primanja lijeka Entyvio. Ako osjećate omaglicu, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

Entyvio 108 mg otopina za injekciju sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Entyvio

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vi ili Vaš njegovatelj ćete dobiti obuku kako primijeniti Entyvio injekciju pod kožu (supkutana injekcija).

Koliko ćete lijeka Entyvio primiti

Liječenje lijekom Entyvio jednako je za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest.

Preporučena doza iznosi 108 mg lijeka Entyvio injicirano supkutano (potkožno) jedanput svaka 2 tjedna.

- Na početku liječenja će Vam liječnik davati početne doze lijeka Entyvio intravenskom infuzijom (kapanjem u venu na ruci) koja traje otprilike 30 minuta.
- Nakon barem 2 intravenske infuzije, možete početi primiti Entyvio putem supkutane injekcije. Prva supkutana injekcija daje se u vrijeme kada bi bila sljedeća intravenska infuzija, a zatim svaka 2 tjedna.

Injiciranje lijeka Entyvio

Supkutane injekcije si možete davati sami ili Vam ih može dati njegovatelj, nakon obuke za to. Upute se nalaze na kraju ove upute o lijeku.

Ako ste zaboravili ili propustili Entyvio injekciju

Ako zaboravite ili propustite dozu, primijenite injekciju što je prije moguće, a zatim svaka 2 tjedna nakon toga.

Ako prestanete primjenjivati Entyvio

Nemojte prestati primjenjivati Entyvio bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **odmah** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- alergijske reakcije (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati piskanje ili otežano disanje, koprivnjaču, svrbež kože, oticanje, mučninu, crvenilo kože,
- infekcije (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) – znakovi mogu uključivati: zimicu ili drhtavicu, povišenu temperaturu ili osip

Druge nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **što je prije moguće** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- obična prehlada
- bol u zglobovima
- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala pluća
- infekcija debelog crijeva uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*
- vrućica
- infekcija u prsištu
- umor
- kašalj
- gripa (influenca)
- bol u leđima
- bol u grlu
- infekcija sinusa
- svrbež
- osip i crvenilo
- bol u udovima
- grčevi mišića
- slabost u mišićima
- infekcija grla
- želučana gripa
- analna infekcija
- analna ranica
- tvrda stolica
- nadutost trbuha
- vjetrovi
- visoki krvni tlak
- peckanje ili trnci
- žgaravica
- hemoroidi
- začepljen nos
- ekcem
- noćna znojenja
- akne (bubuljice)
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež)
- herpes zoster

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- crvenilo i osjetljivost u području korijena dlake
- gljivična infekcija grla i usta
- infekcija rodnice
- zamućen vid (gubitak oštine vida)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- iznenadna teška alergijska reakcija koja može prouzročiti otežano disanje, oticanje, ubrzane otkucaje srca, znojenje, pad krvnog tlaka, ošamućenost, gubitak svijesti i kolaps (anafilaktička reakcija i anafilaktički šok)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- plućna bolest koja uzrokuje nedostatak zraka (intersticijska plućna bolest)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. 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 Entyvio

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Entyvio je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Napunjenu štrcaljku (štrcaljke) čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Po potrebi, jedna se napunjena štrcaljka može ostaviti izvan hladnjaka, zaštićena od svjetlosti, na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 7 dana. Nemojte je koristiti ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Ne zamrzavati. Ne ostavljati na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako prije primjene uočite čestice u tekućini ili promjenu boje (treba biti bezbojna do žuta).
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Entyvio sadrži

- **Djelatna tvar** je vedolizumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 108 mg vedolizumaba.
- **Drugi sastojci (pomoćne tvari)** su citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako Entyvio izgleda i sadržaj pakiranja

- Entyvio je bezbojna do žuta otopina za injekciju koja se isporučuje u staklenoj napunjenoj štrcaljki sa sigurnosnim sklopom za iglu, koji se aktivira kako bi se zaštita izvukla i blokirala preko igle kad ubrizgavanje završi. Štrcaljka ima gumenu poklopac igle umetnut u plastični okvir i gumenu čep.
- Entyvio je dostupan u kutiji koja sadrži 1 ili 2 napunjene štrcaljke i u višestrukom pakiranju od 6 (6x1) napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

Proizvođač

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Austrija

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími.: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Ova je uputa dostupna u formatima za slijepu i slabovidnu osobu a može se zatražiti od lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

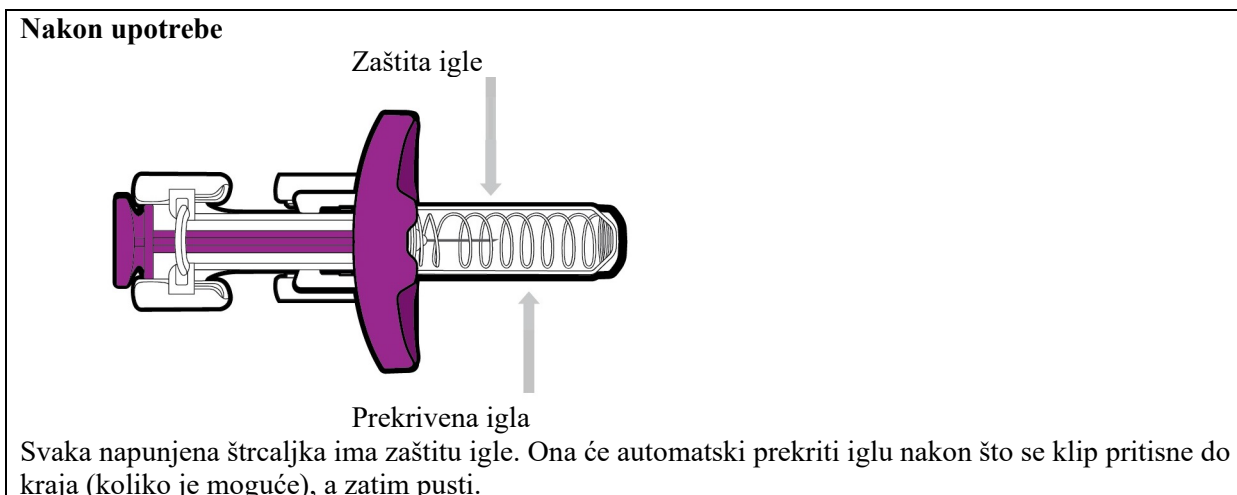
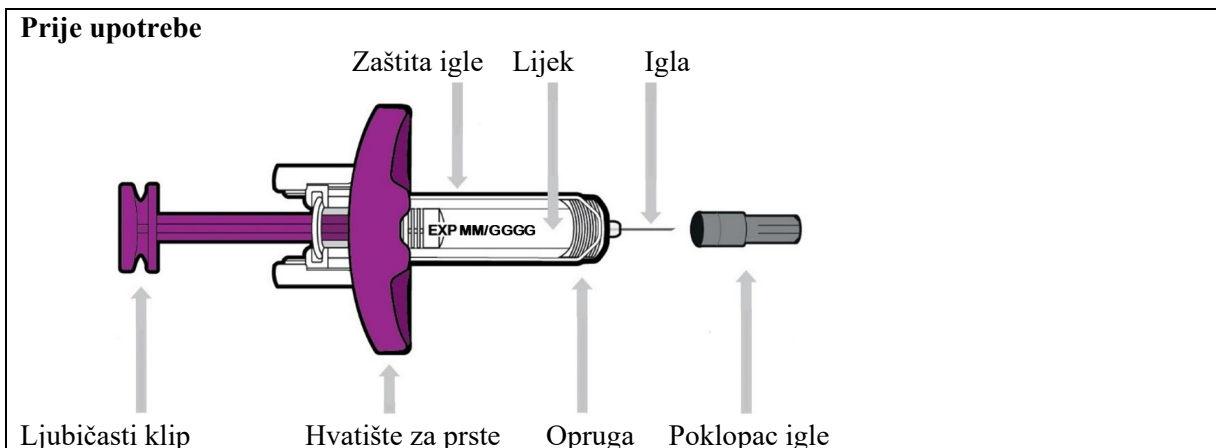
Sljedivost

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

Upute za upotrebu:

Prije injekcije pročitajte i slijedite ove upute. Prije prvog korištenja, Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik Vam trebaju pokazati kako koristiti Entyvio napunjenu štrcaljku.

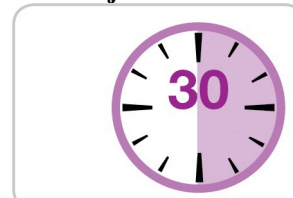
Vaša jednodozna Entyvio napunjena štrcaljka



1) Sve što Vam je potrebno za primjenu injekcije stavite na čistu, ravnu površinu

- Uzmite kutiju s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka
 - Ako prvi put otvarate kutiju, provjerite je kako biste se uvjerali da je kutija ispravno zapečaćena. **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku (štrcaljke) ako su naljepnice s evidencijom otvaranja na kutiji oštećene ili ih nema.
 - Provjerite rok valjanosti (EXP) na kutiji. **Nemojte** koristiti ako je rok valjanosti na kutiji istekao.
 - Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz kutije. Sve ostale napunjene štrcaljke čuvajte u kutiji u hladnjaku.
- Pričekajte **30 minuta** kako bi napunjena štrcaljka došla na sobnu temperaturu.
 - Nemojte** na neki drugi način zagrijavati napunjenu štrcaljku.
 - Nemojte** je ostavljati na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
 - Nemojte** vaditi napunjenu štrcaljku iz podloška dok niste spremni za primjenu.

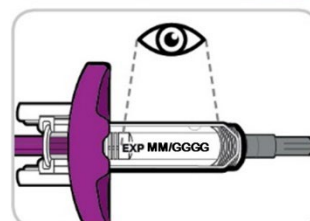
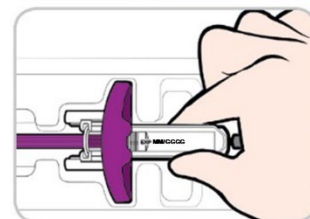
Pričekajte 30 minuta



- Bit će Vam potrebno i:
 - Alkoholni jastučić
 - Kuglica vate ili gaza
 - Spremnik za odlaganje oštih predmeta

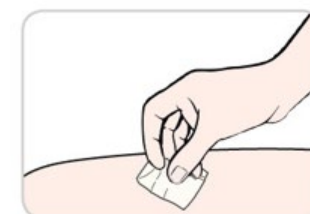
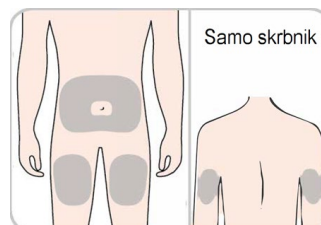
2) Otvorite i provjerite napunjenu štrcaljku

- Operite ruke
- Uklonite papirni pokrov s podloška i podignite napunjenu štrcaljku držeći je za tijelo.
 - **Nemojte** dodirivati ili podizati držeći za ljubičasti klip.
 - **Nemojte** skidati poklopac igle dok niste spremni za injekciju.
- Pregledajte ima li oštećenja na napunjenoj štrcaljki.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je bilo koji njezin dio oštećen.
- Provjerite rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki.
 - **Nemojte** koristiti ako je rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki istekao.
- Provjerite izgled lijeka. Trebao bi biti bezbojan do žut.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je lijek zamućen ili ako u njemu plutaju čestice.
- U štrcaljki možete vidjeti mjehuriće zraka. To je normalno.
 - **Nemojte** pokušavati ukloniti mjehuriće iz napunjene štrcaljke.
 - **Nemojte** tresti



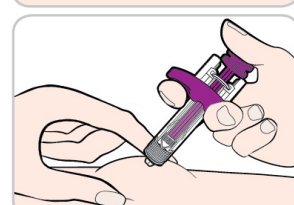
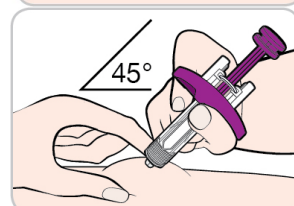
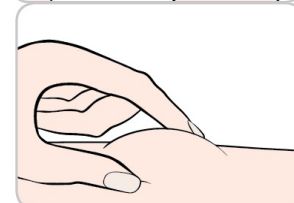
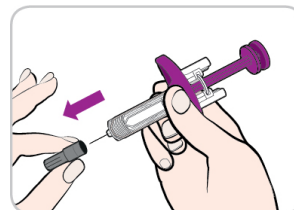
3) Pripremite mjesto injekcije

- **Odaberite mjesto injekcije** na golj koži na jednom od sljedećih mjesta.
 - Prednji dio bedara ili
 - Područje trbuha (abdomena), osim područja 5 cm oko pupka, ili
 - Stražnja strana nadlaktice (samo ako injekciju daje njegovatelj)
- Za svaku sljedeću injekciju trebate odabrati drugo mjesto injekcije ili koristite drugo područje unutar istog mjesta.
 - **Nemojte** ubrizgavati u mladeže, ožiljke, modrice ili kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili oštećena.
- Obrišite odabrano mjesto alkoholnim jastučićem. Pustite da se koža osuši.
 - **Nemojte** dodirivati ovo područje prije injekcije.



4) Ubrizgajte Entyvio

- Ravno povucite poklopac s igle.
 - **Nemojte** dodirivati niti povlačiti natrag ljubičasti klip.
 - Možda ćete vidjeti kap tekućine na kraju igle.
To je normalno.
 - **Nemojte** dodirivati ili ponovno vraćati poklopac na iglu.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku koja vam je ispala.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku sa savijenom ili slomljenom iglom.
- Bacite poklopac.
- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom, a drugom uhvatite kožu oko mjesta injekcije u nabor.
 - Držite kožu u naboru do kraja injekcije.
- Uvedite iglu pod kutom od oko **45 stupnjeva** do kraja u nabor kože.
- **Pritisnite klip do kraja** kako biste ubrizgali lijek
 - Zadržite pritisak na klipu i izvucite iglu iz kože.
- **Sklonite palac s klipa** kako bi zaštita igle mogla prekriti iglu.
- Na mjestu injekcije možete vidjeti malu količinu krvi. Ako je tako, pritisnite kožu kuglicom vate ili gazom.



5) Bacite upotrijebljeni materijal

- Upotrijebljenu štrcaljku stavite u spremnik otporan na probijanje, poput spremnika za oštre predmete, odmah nakon upotrebe.
 - Spremnik za oštre predmete zbrinite u skladu s lokalnim propisima.
- Ostatak materijala možete baciti u kućanski otpad.



Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Entyvio 108 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici vedolizumab

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- 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, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Entyvio i za što se koristi

Što je Entyvio

Entyvio sadrži djelatnu tvar vedolizumab. Vedolizumab pripada skupini bioloških lijekova zvanih monoklonska protutijela.

Kako djeluje Entyvio

Entyvio djeluje blokirajući protein na površini bijelih krvnih stanica koji uzrokuje upalu kod ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti. Na taj način smanjuje razmjere upale.

Za što se koristi Entyvio

Entyvio se koristi u odraslih bolesnika za liječenje znakova i simptoma:

- umjereno do izrazito aktivnog ulceroznog kolitisa
- umjereno do izrazito aktivne Crohnove bolesti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolest koja uzrokuje upalu debelog crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je bolest koja uzrokuje upalu probavnog sustava. Ako imate Crohnovu bolest, prvo ćete dobiti druge lijekove. Ako ne reagirate dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lijekove, liječnik Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Entyvio

Nemojte primjenjivati Entyvio:

- ako ste alergični na vedolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu tešku infekciju - primjerice tuberkulozu, trovanje krvi, teški proljev ili povraćanje (gastroenteritis), infekciju živčanog sustava

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što uzmete Entyvio razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kada prvi put primijenite ovaj lijek, tijekom liječenja i između doza:

- ako Vam se pojavi zamagljeni vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hoda ili problemi s ravnotežom, trajna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi **ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga** poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (**PML**).
- ako imate **infekciju**, ili mislite da imate infekciju – znakovi uključuju zimicu, drhtavicu, ustrajni kašalj ili povišenu temperaturu. Neke infekcije mogu postati ozbiljne te moguće čak opasne po život ako se ne liječe.
- ako Vam se pojave znakovi **alergijske reakcije** poput piskanja, otežanog disanja, koprivnjače, svrbeža, oticanja ili omaglice Za više pojedinosti pogledajte alergijske reakcije u dijelu 4.
- ako ćete primiti **cjepivo** ili ste nedavno cijepljeni. Entyvio može utjecati na način kako reagirate na cjepivo.
- ako imate rak, recite svom liječniku. Vaš će liječnik morati odlučiti smijete li primiti Entyvio.
- ako se ne osjećate bolje budući da u nekih bolesnika s vrlo aktivnom Crohnovom bolesti vedolizumab može početi djelovati tek nakon 14 tjedana.

Djeca i adolescenti

Entyvio se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) zbog nedostatka podataka o primjeni ovog lijeka u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Entyvio

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Entyvio se ne smije davati s drugim biološkim lijekovima koji suprimiraju imunološki sustav jer učinak u toj kombinaciji nije poznat.

Recite svom liječniku ako ste prethodno uzimali:

- natalizumab (lijek za multiplu sklerozu) ili
- rituksimab (lijek za određene vrste raka i reumatoidnog artritisa).

Vaš će liječnik odlučiti smijete li primiti Entyvio.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Trudnoća

Učinci lijeka Entyvio u trudnih žena nisu poznati. Stoga se primjena ovog lijeka ne preporučuje tijekom trudnoće. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti je li korist od liječenja značajno veća od potencijalnog rizika za Vas i Vaše dijete.

Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje se da izbjegavate trudnoću tijekom primjene lijeka Entyvio. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4,5 mjeseca nakon zadnjeg liječenja.

Dojenje

Obratite se svom liječniku ako dojite ili ako namjeravate dojiti. Entyvio se izlučuje u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o mogućem učinku na dijete i na proizvodnju mlijeka. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Entyvio uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa alatima i strojevima. Mali broj bolesnika osjetio je omaglicu nakon primanja lijeka Entyvio. Ako osjećate omaglicu, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve.

Entyvio 108 mg otopina za injekciju sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Entyvio

Doza i učestalost

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vi ili Vaš njegovatelj ćete dobiti obuku kako primijeniti Entyvio injekciju pod kožu (supkutana injekcija).

Koliko ćete lijeka Entyvio primiti

Liječenje lijekom Entyvio jednako je za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest.

Preporučena doza iznosi 108 mg lijeka Entyvio injicirano supkutano (potkožno) jedanput svaka 2 tjedna.

- Na početku liječenja će Vam liječnik davati početne doze lijeka Entyvio intravenskom infuzijom (kapanjem u venu na ruci) koja traje otprilike 30 minuta.
- Nakon barem 2 intravenske infuzije, možete početi primiti Entyvio putem supkutane injekcije. Prva supkutana injekcija daje se u vrijeme kad bi bila sljedeća zakazana intravenska infuzija, a zatim svaka 2 tjedna.

Injiciranje lijeka Entyvio

Supkutane injekcije si možete davati sami ili Vam ih može dati njegovatelj, nakon obuke za to. Upute se nalaze na kraju ove upute o lijeku.

Ako ste zaboravili ili propustili Entyvio injekciju

Ako zaboravite ili propustite dozu, primijenite injekciju što je prije moguće, a zatim svaka 2 tjedna nakon toga.

Ako prestanete primjenjivati Entyvio

Nemojte prestati primjenjivati Entyvio bez savjetovanja s Vašim liječnikom.

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Ozbiljne nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **odmah** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- alergijske reakcije (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) – znakovi mogu uključivati piskanje ili otežano disanje, koprivnjaču, svrbež kože, oticanje, mučninu, crvenilo kože i
- infekcije (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) – znakovi mogu uključivati: zimicu ili drhtavicu, povišenu temperaturu ili osip

Druge nuspojave

Razgovarajte sa svojim liječnikom **što je prije moguće** ako primijetite bilo što od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- obična prehlada
- bol u zglobovima
- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala pluća
- infekcija debelog crijeva uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*
- vrućica
- infekcija u prsištu
- umor
- kašalj
- gripa (influenca)
- bol u leđima
- bol u grlu
- infekcija sinusa
- svrbež
- osip i crvenilo
- bol u udovima
- grčevi mišića
- slabost u mišićima
- infekcija grla
- želučana gripa
- analna infekcija
- analna ranica
- tvrda stolica
- nadutost trbuha
- plinovi
- visoki krvni tlak
- peckanje ili trnci
- žgaravica
- hemoroidi
- začepljen nos
- ekcem
- noćna znojenja

- akne (bubuljice)
- reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež)
- herpes zoster

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- crvenilo i osjetljivost u području korijena dlake
- gljivična infekcija grla i usta
- infekcija rodnice
- zamućen vid (gubitak oštine vida)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- iznenadna teška alergijska reakcija koja može prouzročiti poteškoće s disanjem, oticanje, ubrzane otkucaje srca, znojenje, pad krvnog tlaka, ošamućenost, gubitak svijesti i kolaps (anafilaktička reakcija i anafilaktički šok)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- plućna bolest koja uzrokuje nedostatak zraka (intersticijska plućna bolest)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. 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 Entyvio

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Entyvio je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Napunjenu brizgalicu (brizgalice) čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Po potrebi, jedna se napunjena brizgalica može ostaviti izvan hladnjaka, zaštićena od svjetlosti, na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 7 dana. Nemojte je koristiti ako je bila izvan hladnjaka dulje od 7 dana.
- Ne zamrzavati. Ne ostavljati na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako prije primjene uočite čestice u tekućini ili promjenu boje (treba biti bezbojna do žuta).
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Entyvio sadrži

- **Djelatna tvar** je vedolizumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 108 mg vedolizumaba.
- **Drugi sastojci** su citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid, L-argininklorid, polisorbit 80, voda za injekcije.

Kako Entyvio izgleda i sadržaj pakiranja

- Entyvio je bezbojna do žuta otopina za injekciju koji se isporučuje u staklenoj napunjenoj brizgalici s automatskim štitnikom igle koji se izvlači i blokira preko igle kad se brizgalica ukloni s mjesta injekcije.
- Entyvio je dostupan u kutiji koja sadrži 1 ili 2 napunjene brizgalice i u višestrukome pakiranju koje sadrži 6 (6x1) napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

Proizvođač

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austrija

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími.: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Ova je uputa dostupna u formatima za slijepo i slabovidne osobe a može se zatražiti od lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

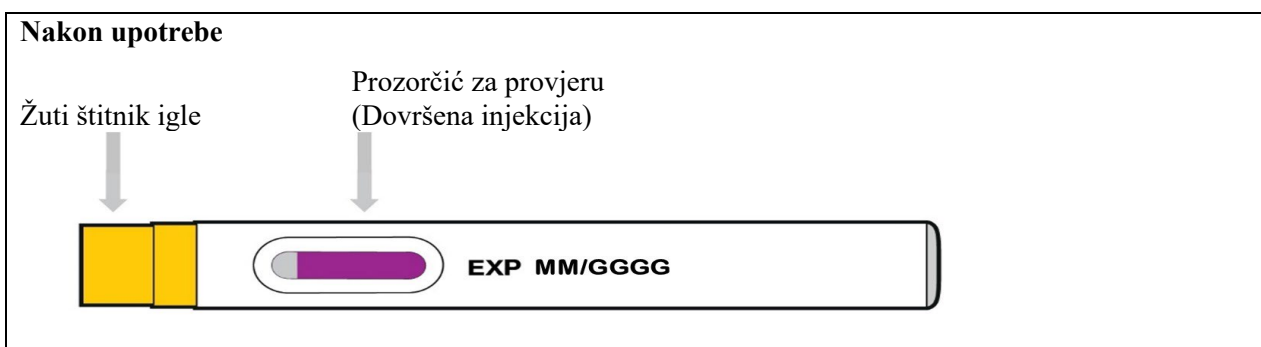
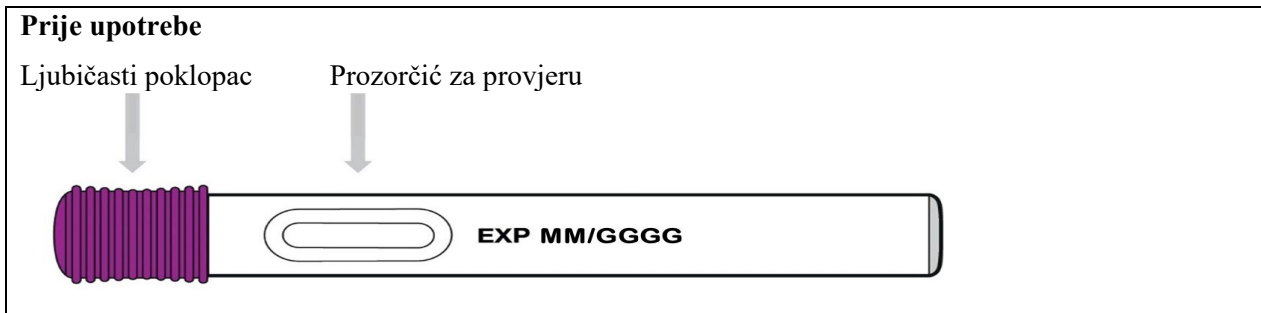
Sljedivost

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

Upute za upotrebu:

Prije injekcije pročitajte i slijedite ove upute. Prije prvog korištenja, Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik Vam trebaju pokazati kako koristiti Entyvio napunjenu brizgalicu.

Vaša jednodozna Entyvio napunjena brizgalica



1) Sve što Vam je potrebno za primjenu injekcije stavite na čistu, ravnu površinu

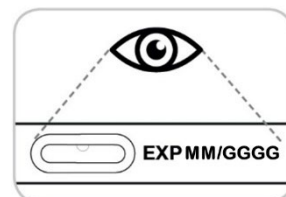
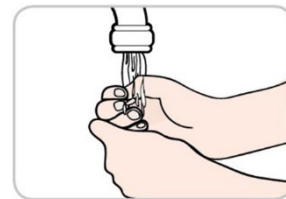
- Uzmite kutiju s napunjenom brizgalicom iz hladnjaka.
 - Ako prvi put otvarate kutiju, provjerite je kako biste se uvjerali da je kutija ispravno zapečaćena. **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu (brizgalice) ako su naljepnice s evidencijom otvaranja na kutiji oštećene ili ih nema.
 - Provjerite rok valjanosti (EXP) na kutiji. **Nemojte** koristiti ako je rok valjanosti na kutiji istekao.
 - Izvadite jednu napunjenu brizgalicu iz kutije. Sve ostale napunjene brizgalice čuvajte u kutiji u hladnjaku.
- Pričekajte **30 minuta** kako bi napunjena brizgalica došla na sobnu temperaturu.
 - **Nemojte** na neki drugi način zagrijavati napunjenu brizgalicu.
 - **Nemojte** je ostavljati na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
 - **Nemojte** vaditi napunjenu brizgalicu iz podloška dok niste spremni za primjenu.
- Bit će Vam potrebno i:
 - Alkoholni jastučić
 - Kuglica vate ili gaza
 - Spremnik za odlaganje oštih predmeta

Pričekajte 30 minuta



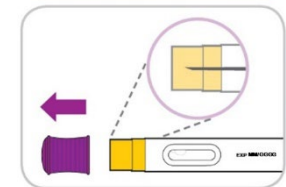
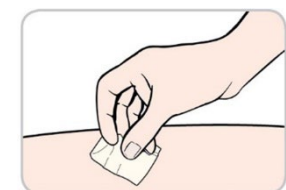
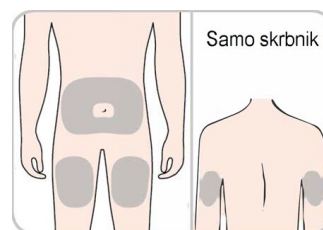
2) Otvorite i provjerite napunjenu brizgalicu

- Operite ruke.
- Uklonite papirni pokrov s podloška i podignite napunjenu brizgalicu.
- Pregledajte ima li oštećenja na napunjenoj brizgalici.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je bilo koji njezin dio oštećen.
- Provjerite rok valjanosti na napunjenoj brizgalici.
 - **Nemojte** koristiti ako je rok valjanosti na napunjenoj brizgalici istekao.
- Provjerite izgled lijeka. Trebao bi biti bezbojan do žut.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je lijek zamućen ili ako u njemu plutaju čestice.
- U napunjenoj brizgalici možete vidjeti mjehuriće zraka. To je normalno.
 - **Nemojte** tresti



3) Pripremite mjesto injekcije

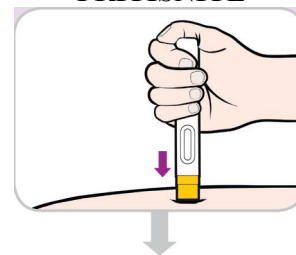
- **Odaberite mjesto injekcije** na golj koži na jednom od sljedećih mjesta.
 - Prednji dio bedara ili
 - Područje trbuha (abdomena), osim područja 5 cm oko pupka, ili
 - Stražnja strana nadlaktice (samo ako injekciju daje njegovatelj)
- Za svaku sljedeću injekciju trebete odabrati drugo mjesto injekcije ili koristite drugo područje unutar istog mjesta.
 - **Nemojte** ubrizgavati u madeže, ožiljke, modrice ili kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili oštećena.
- Obrišite odabrano mjesto alkoholnim jastučićem. Pustite da se koža osuši.
 - **Nemojte** dodirivati ovo područje prije injekcije.
- Ravno povucite ljubičasti poklopac s igle i bacite ga.
 - **Nemojte** stavljati palac, prste ili ruku preko žutog štitnika igle, niti ga pritiskati.
 - **Nemojte** ponovno stavljati poklopac na napunjenu brizgalicu.
 - **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu koja vam je ispala.



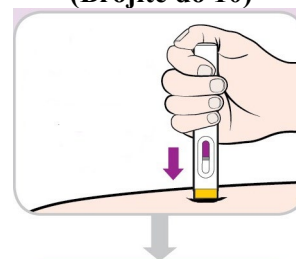
4) Ubrizgajte Entyvio

- Držite napunjenu brizgalicu tako da vidite prozorčić za provjeru.
- Napunjenu brizgalicu postavite pod kutom od **90 stupnjeva** na mjesto injekcije.
 - Pazite da je **žuti kraj okrenut mjestu injekcije**.
 - **Nemojte** pritiskati dok niste spremni za injekciju.
- **Pritisnite napunjenu brizgalicu do kraja (koliko je moguće)** kako biste započeli injekciju.
- **Držite i brojite do 10** uz neprekidan pritisak na brizgalicu. Tako ćete omogućiti da se lijek ubrizga.
 - Možda ćete čuti 2 klika, jedan na početku i jedan pri kraju injekcije.
- **Potvrdite da je prozorčić za provjeru ispunjen ljubičastom bojom** prije nego prestanete pritiskati.
 - U prozorčiću ćete vidjeti malu količinu sive boje. To je normalno.
- Podignite napunjenu brizgalicu s mjesta injekcije.
 - Žuti štitnik igle će se spustiti i blokirati se preko igle.
 - Ako se prozorčić za provjeru nije posve ispunio, nazovite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Možda niste primili punu dozu lijeka.
- Na mjestu injekcije možete vidjeti malu količinu krvi. Ako je tako, pritisnite kožu kuglicom vate ili gazom.

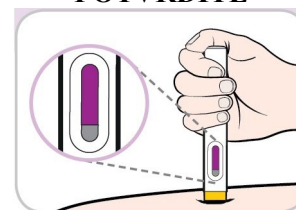
PRITISNITE



DRŽITE (Brojite do 10)



POTVRDITE



5) Bacite upotrijebljeni materijal

- Upotrijebljenu brizgalicu stavite u spremnik otporan na probijanje, poput spremnika za oštre predmete, odmah nakon upotrebe.
 - Spremnik za oštre predmete odložite u skladu s lokalnim propisima.
- Ostatak materijala možete baciti u kućanski otpad.

