

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg.

Po rekonstituci jeden ml obsahuje vedolizumabum 60 mg.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG₁ protilátka, která je produkována buňkami vaječnicku čínského křečička (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

Crohnova choroba

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

Pouchitida

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní chronickou pouchitidou, kteří podstoupili proktokolektomii s ileopouch-anální anastomózou v rámci léčby ulcerózní kolitidy a mají nedostatečnou odpověď na antibiotickou léčbu nebo na ni přestali odpovídat.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dozorem specializovaných zdravotnických pracovníků se zkušenostmi s diagnózou a léčbou ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby nebo pouchitidy (viz bod 4.4). Pacienti musí obdržet příbalovou informaci.

Dávkování

Ulcerózní kolitida

Doporučený režim dávkování intravenózního vedolizumabu je 300 mg, podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, 2 a 6, a dále pak každých 8 týdnů.

Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 10 (viz bod 5.1), je zapotřebí léčbu u pacientů s ulcerózní kolitidou ukončit.

Někteří pacienti, u nichž došlo k poklesu odpovědi, mohou mít prospěch ze zvýšení frekvence podávání intravenózního vedolizumabu 300 mg na každé 4 týdny.

V souladu se standardem péče lze u pacientů, kteří reagovali na léčbu vedolizumabem, snížit dávku kortikosteroidů a/nebo je vysadit.

Opakovaná léčba

Pokud bude léčba přerušena a bude zapotřebí léčbu intravenózním vedolizumabem obnovit, je možné zvážit podávání každé 4 týdny (viz bod 5.1). V klinických studiích dosáhlo období přerušování léčby až 1 roku. Během opakované léčby vedolizumabem bylo znovu dosaženo účinnosti bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo účinků spojených s infuzí (viz bod 4.8).

Crohnova choroba

Doporučený režim dávkování intravenózním vedolizumabem je 300 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, 2 a 6, a dále pak každých 8 týdnů.

Pacienti s Crohnovou chorobou, u nichž nedošlo k odpovědi na léčbu, mohou mít prospěch z dávky intravenózního vedolizumabu v týdnu 10 (viz bod 4.4). U pacientů, kteří na léčbu reagují, se má v léčbě pokračovat od týdne 14 každých 8 týdnů. Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 14 (viz bod 5.1), léčba pacientů s Crohnovou chorobou se má ukončit.

Někteří pacienti, u nichž došlo k poklesu odpovědi, mohou mít prospěch ze zvýšení frekvence podávání intravenózního vedolizumabu 300 mg na každé 4 týdny.

V souladu se standardem péče lze u pacientů, kteří reagovali na léčbu vedolizumabem, snížit dávku kortikosteroidů a/nebo je vysadit.

Opakovaná léčba

Pokud bude léčba přerušena a bude zapotřebí léčbu intravenózním vedolizumabem obnovit, je možné zvážit podávání každé 4 týdny (viz bod 5.1). V klinických studiích dosáhlo období přerušování léčby až 1 roku. Během opakované léčby vedolizumabem bylo znovu dosaženo účinnosti bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo účinků spojených s infuzí (viz bod 4.8).

Pouchitida

Doporučený režim dávkování intravenózního vedolizumabu je 300 mg, podávaných intravenózní infuzí v týdnu 0, 2 a 6, a dále pak každých 8 týdnů.

Léčba vedolizumabem má být zahájena souběžně s obvyklou antibiotickou léčbou (např. ciprofloxacin po dobu 4 týdnů) (viz bod 5.1).

Pokud se do 14 týdnů neprojeví žádný léčebný přínos podávání vedolizumabu, je třeba zvážit ukončení léčby.

Opakovaná léčba

Nejsou dostupné žádné údaje o opakované léčbě u pacientů s pouchitidou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů se úprava dávkování nevyžaduje. Farmakokinetické analýzy populace neprokázaly žádný vliv věku (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Vedolizumab nebyl u těchto populací pacientů studován. Nelze uvést žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vedolizumabu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je určen pouze k intravenóznímu podání. Před intravenózním podáním je zapotřebí jej rekonstituovat a dále naředit.

Přípravek Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok se podává jako intravenózní infuze po dobu 30 minut. Pacienty je třeba sledovat během infuze a po ní (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní závažné infekce, jako jsou tuberkulóza (TBC), sepse, cytomegalovirus, listerióza, a oportunní infekce, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Intravenózní vedolizumab musí být podáván ve zdravotnických zařízeních s vybavením pro řešení akutních hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe, pokud k nim dojde. Při podávání intravenózního vedolizumabu musí být k dispozici k okamžitému použití vhodné vybavení pro sledování a lékařskou podporu. Všechny pacienty je třeba během každé infuze nepřetržitě sledovat. U prvních 2 infuzí je zapotřebí je také sledovat přibližně 2 hodiny po ukončení infuze s ohledem na známky a příznaky akutních hypersenzitivních reakcí. U všech následných infuzí je nutné pacienty sledovat přibližně 1 hodinu po dokončení infuze.

Sledovatelnost

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

Reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce

V klinických studiích byly hlášeny reakce spojené s infuzí (IRR) a hypersenzitivní reakce, kdy většina z nich byla mírná až středně těžká (viz bod 4.8).

Pokud se vyskytne těžká IRR, anafylaktická reakce nebo jiný závažný účinek, podání přípravku Entyvio se musí okamžitě ukončit a musí být zahájena vhodná léčba (např. epinefrin a antihistaminika) (viz bod 4.3).

Pokud se vyskytne mírná až středně těžká IRR, lze zpomalit rychlost infuze, nebo infuzi přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Jakmile mírná nebo středně těžká IRR ustoupí, pokračujte v infuzi. U pacientů s mírnou až středně těžkou IRR na vedolizumab v anamnéze lékaři musí zvážít premedikaci (např. antihistaminikem, hydrokortizonem a/nebo paracetamolem) před další infuzí, aby se minimalizovala její rizika (viz bod 4.8).

Infekce

Vedolizumab je antagonist integrinu selektivně působící ve střevě bez identifikované systémové imunosupresivní aktivity (viz bod 5.1).

Je nutné, aby lékaři vzali na vědomí potenciální zvýšené riziko oportunních infekcí nebo infekcí, pro něž je střevo ochrannou bariérou (viz bod 4.8). Léčba vedolizumabem nesmí být zahájena u pacientů s aktivními, závažnými infekcemi, dokud nebudou infekce pod kontrolou, a lékaři musí zvážít přerušení léčby u pacientů, u nichž se rozvine závažná infekce během chronické léčby vedolizumabem. Při zvažování použití vedolizumabu u pacientů s kontrolovanou chronickou závažnou infekcí nebo s opakovaným výskytem závažných infekcí v anamnéze je nutné postupovat opatrně. Pacienty je třeba pečlivě sledovat před léčbou, během ní a po léčbě s ohledem na infekce.

Vedolizumab je kontraindikován u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Před zahájením léčby vedolizumabem musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu podle místní praxe. Pokud bude diagnostikována latentní tuberkulóza, musí se zahájit vhodná léčba spolu s antituberkulózní léčbou v souladu s místními doporučeními předtím, než bude zahájeno podávání vedolizumabu. U pacientů, u kterých bude tuberkulóza diagnostikována během probíhající léčby vedolizumabem, je zapotřebí léčbu vedolizumabem přerušit, dokud se infekce tuberkulózou nevyléčí.

Někteří antagonisté integrinu a některé systémové imunosupresivní látky jsou spojovány s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), což je vzácná a často smrtelná oportunní infekce způsobená JC virem (John Cunningham virus, JCV). Vedolizumab vyvolává specifický imunosupresivní účinek ve střevě tím, že se váže na integrin $\alpha_4\beta_7$ exprimovaný na lymfocyty, pocházející z lymfatických folikulů ve střevě. Přestože u zdravých subjektů nebyl zaznamenán žádný systémový imunosupresivní účinek, účinky na funkci systémového imunitního systému u pacientů se zánětlivým onemocněním střev nejsou známy.

Zdravotníci mají sledovat pacienty užívající vedolizumab pro případ jakéhokoli nového výskytu nebo zhoršení neurologických známek či příznaků a zvážít doporučení k neurologickému vyšetření, pokud se vyskytnou. Pokud vznikne podezření na PML, léčba vedolizumabem se musí přerušit; pokud se potvrdí, léčba se musí trvale zastavit.

Maligní nádorová onemocnění

Riziko maligních nádorových onemocnění se u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou zvyšuje. Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko maligních nádorových onemocnění (viz bod 4.8.).

Předchozí a souběžné používání biologických přípravků

Pro pacienty dříve léčené natalizumabem nebo rituximabem nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií s vedolizumabem. Při zvažování použití vedolizumabu u těchto pacientů je zapotřebí opatrnost.

Pacienti, kteří již byli vystaveni dříve účinkům natalizumabu, mají čekat minimálně 12 týdnů do zahájení terapie vedolizumabem, pokud nebude dle klinického stavu pacienta rozhodnuto jinak.

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o souběžném používání vedolizumabu s biologickými imunosupresivy. Proto se používání vedolizumabu u takových pacientů nedoporučuje.

Živé a perorální vakcíny

V placebem kontrolované studii se zdravými dobrovolníky jednorázová dávka 750 mg vedolizumabu nesnížila úroveň ochranné imunity proti viru hepatitidy B u pacientů, kteří byli intramuskulárně očkováni 3 dávkami rekombinantního povrchového antigenu proti hepatitidě B. Pacienti vystavení působení vedolizumabu měli nižší míry sérokonverze po podání neživé, perorální vakcíny proti choleře. Dopad na jiné perorální a nasální vakcíny není znám. Doporučuje se, aby před zahájením léčby vedolizumabem všichni pacienti měli aktuální všechna očkování ve shodě se současnými imunizačními doporučeními. Pacienti podstupující léčbu vedolizumabem mohou pokračovat v očkování neživými vakcínami. O sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů užívajících vedolizumab nejsou k dispozici žádné údaje. Očkování vakcínou proti chřipce se má provádět injekčním podáním ve shodě s rutinní klinickou praxí. Ostatní živé vakcíny lze podávat souběžně s vedolizumabem pouze v případě, že přínosy jasně převažují nad riziky.

Indukce remise Crohnovy choroby

Indukce remise Crohnovy choroby může u některých pacientů trvat až 14 týdnů. Důvody tohoto jevu nejsou plně známy a je možné, že souvisí s mechanismem účinku. Je zapotřebí toto vzít v úvahu zvláště u pacientů se závažným aktivním onemocněním ve výchozím stavu, kteří dosud neužívali antagonisty TNF α (viz rovněž bod 5.1.).

Výzkumné analýzy podskupin z klinických hodnocení u Crohnovy choroby naznačily, že vedolizumab podávaný pacientům bez souběžné léčby kortikosteroidy může být méně účinný v indukci remise Crohnovy choroby než u pacientů, kteří již užívají souběžně kortikosteroidy (bez ohledu na použití souběžně podávaných imunomodulátorů, viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vedolizumab byl studován u dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, jimž byly souběžně podávány kortikosteroidy, imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a methotrexát) a aminosalicyláty. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že společné podávání takových přípravků nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku vedolizumabu.

Dospělým pacientům s pouchitidou byl vedolizumab podáván souběžně s antibiotiky (viz bod 5.1). U pacientů s pouchitidou nebyla studována farmakokinetika vedolizumabu (viz bod 5.2).

Účinek vedolizumabu na farmakokinetiku běžně společně podávaných léčivých látek nebyl studován.

Vakcinace

Živé vakcíny, zejména perorální živé vakcíny, je nutno s vedolizumabem používat s opatrností (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat adekvátní antikoncepci k zabránění početí a pokračovat v jejím užívání nejméně 18 týdnů od poslední léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání vedolizumabu těhotným ženám jsou omezené.

V malé prospektivní observační studii činila míra závažných vrozených vad u 99 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených vedolizumabem 7,4 % a u 76 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených jinými biologickými přípravky 5,6 % (upravené relativní riziko (RR) 1,07; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,33; 3,52).

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání vedolizumabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud přínos jeho podávání jasně nepřeváží nad potenciálním rizikem pro matku i plod.

Kojení

Vedolizumab byl zjištěn v mateřském mléce. Účinek vedolizumabu na kojence není znám a nejsou známy ani účinky na tvorbu mateřského mléka. V laktační studii, hodnotící koncentraci vedolizumabu v mateřském mléce kojících žen s aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, které dostávaly vedolizumab, byla koncentrace vedolizumabu v lidském mateřském mléce přibližně od 0,4 % do 2,2 % hodnot koncentrace vedolizumabu v séru matek zjištěných v minulých studiích. Odhadovaná průměrná denní dávka vedolizumabu přijatá kojencem byla 0,02 mg/kg/den, což je přibližně 21 % průměrné denní dávky podle tělesné hmotnosti matky.

Při použití vedolizumabu u kojících žen je třeba vzít v úvahu přínos léčby pro matku a potenciální rizika pro kojence.

Fertilita

Údaje o účincích vedolizumabu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky na fertilitu mužů a žen nebyly formálně vyhodnocovány ve studiích se zvířaty (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vedolizumab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože u malého počtu pacientů byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, chřipka a sinusitida), bolest hlavy, nauzea, pyrexie, únava, kašel, artralgie.

U pacientů léčených vedolizumabem byly také hlášeny reakce v místě injekce spojené s infuzí (s příznaky, jako jsou dyspnoe, bronchospasmus, urtikarie, zrudnutí, vyrážka, zvýšený krevní tlak a zvýšená srdeční frekvence).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na údajích získaných z klinických studií a ze sledování po uvedení přípravku na trh a jsou zobrazeny podle tříd orgánových systémů. V rámci tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod nadpisy následujících kategorií frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek(y)
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Pneumonie, infekce vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> , bronchitida, gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, sinusitida, faryngitida, herpes zoster
	Méně časté	Infekce dýchacích cest, vulvovaginální kandidóza, orální kandidóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce, kašel
	Není známo	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté	Anální absces, anální fisura, nauzea, dyspepsie, zácpa, abdominální distenze, flatulence, hemoroidy, rektální krvácení*
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, pruritus, ekzém, erytém, noční poty, akné
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Svalové spazmy, bolest zad, svalová slabost, únava, bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie, reakce spojená s infuzí (astenie* a hrudní diskomfort*), reakce v místě infuze (včetně: bolesti v místě infuze a podráždění v místě infuze)
	Méně časté	Třesavka, pocit chladu

*Hlášené v EARNEST pouchitis studii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 (zaměřených na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu), zaznamenalo nežádoucí účinek definovaný zkoušejícím jako reakce spojené s infuzí (IRR) (viz bod 4.4) 4 % pacientů užívajících intravenózní vedolizumab a 3 % pacientů užívajících placebo. Žádný jednotlivý preferovaný termín hlášený jako IRR se nevyskytl v míře překračující 1 %. Většina IRR měla mírnou nebo střední intenzitu a < 1 % vedlo k ukončení léčby během studie. Pozorované IRR se obecně vyřešily s nulovým či minimálním zásahem po infuzi. Většina účinků spojených s infuzí se vyskytla během prvních 2 hodin. Z pacientů, kteří zaznamenali reakce spojené s infuzí, měli pacienti s intravenózním vedolizumabem více reakcí spojených s infuzí během prvních 2 hodin v porovnání s pacienty na placebo, kteří zaznamenali reakce spojené s infuzí. Většina reakcí spojených s infuzí nebyla závažná a vyskytovala se během infuze nebo během první hodiny po dokončení infuze.

Jeden závažný nežádoucí účinek IRR byl hlášen u pacienta s Crohnovou chorobou během druhé infuze (hlášenými příznaky byly dyspnoe, bronchospasmus, urtikarie, zrudnutí, vyrážka, zvýšený krevní tlak a zvýšená srdeční frekvence) a byl úspěšně vyřešen ukončením infuze, léčbou antihistaminiky a intravenózním hydrokortizolem. U pacientů, kteří užívali intravenózní vedolizumab v týdnech 0 a 2 následovaných placebem, nebylo pozorováno žádné zvýšení míry výskytu IRR po opakované léčbě intravenózním vedolizumabem po ztrátě odpovědi.

V kontrolované studii EARNEST (zaměřené na pouchitidu) s intravenózním vedolizumabem byly u 3 z 51 pacientů (5,9 %) ve skupině s vedolizumabem a u 2 z 51 pacientů (3,9 %) ve skupině s placebem hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně IRR. Podle preferovaných termínů se jednalo o vředy v ústech, otok, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi, astenie, akutní poškození ledvin, obstrukční poruchu dýchacích cest a zrudnutí. Všechny příhody byly hlášeny jako mírné až střední intenzity, žádná nebyla považována za závažnou a žádná nevedla k ukončení účasti ve studii.

Infekce

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 (zaměřených na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu) s intravenózním vedolizumabem byla míra výskytu infekcí 0,85 na pacientorok u pacientů užívajících vedolizumab a 0,70 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Infekce primárně zahrnují nasofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích, sinusitidu a infekce močových cest. Většina pacientů po vyléčení infekce pokračovala v užívání vedolizumabu.

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 s intravenózním vedolizumabem byla míra výskytu závažných infekcí 0,07 na pacientorok u pacientů užívajících intravenózní vedolizumab a 0,06 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Během doby nedošlo k žádnému významnému zvýšení míry výskytu závažných infekcí.

V kontrolované studii EARNEST (zaměřené na pouchitidu) s intravenózním vedolizumabem se závažná infekce (gastroenteritida) vyskytla pouze u 1 z 51 pacientů (2,0 %) ve skupině s vedolizumabem. Pacient byl hospitalizován z důvodu pozorování, z příhody se zotavil a studii dokončil.

V kontrolovaných a otevřených studiích (zaměřených na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu) u dospělých s intravenózním vedolizumabem byly hlášeny závažné infekce, které zahrnují tuberkulózu, sepse (některé fatální), salmonelovou sepsi, listeriovou meningitidu a cytomegalovirovou kolitidu.

V klinických studiích s intravenózním vedolizumabem (zaměřených na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu) byla míra infekcí u pacientů léčených vedolizumabem, kteří měli BMI 30 kg/m² a více, vyšší než u pacientů s BMI nižším než 30 kg/m².

V klinických studiích (zaměřených na ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu) s intravenózním vedolizumabem byl hlášen mírně vyšší výskyt závažných infekcí u pacientů léčených vedolizumabem, kteří byli v minulosti vystaveni léčbě antagonisty TNF α , v porovnání s pacienty, kteří dosud nebyli vystaveni léčbě antagonisty TNF α .

Malignita

Celkově výsledky z klinického programu do dnešního dne nenaznačují zvýšené riziko malignity při léčbě vedolizumabem, avšak počet malignit byl malý a dlouhodobá expozice byla omezená. Dlouhodobá hodnocení bezpečnosti probíhají.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly intravenózně podávány dávky až do 10 mg/kg (přibližně 2,5násobek doporučené dávky). V klinických hodnoceních nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG05.

Mechanismus účinku

Vedolizumab je imunosupresivní biologický přípravek se selektivním účinkem ve střevě. Je to humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže na integrin $\alpha_4\beta_7$, který je preferenčně exprimován na pomocných T lymfocytech, které pocházejí z lymfatických střevních folikulů. Tím, že se vedolizumab váže k $\alpha_4\beta_7$ exprimovaným na určité lymfocyty, blokuje interakci těchto buněk s mukosální adresinovou buněčnou adhezí molekulou-1 (MAdCAM-1), ale ne s vaskulární buněčnou adhezí molekulou -1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je hlavně exprimována na střevní endoteliální buňky a hraje kritickou úlohu při homingu T lymfocytů do tkání v gastrointestinálním traktu. Vedolizumab se neváže na integriny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_E\beta_7$ ani neblokuje jejich funkci.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je exprimován na diskrétní podmnožinu paměťových pomocných T lymfocytů, které preferenčně migrují do gastrointestinálního (GI) traktu a způsobují zánět, který je příznačný pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu, přičemž obě jsou chronická, zánětlivá, imunologicky zprostředkovaná onemocnění GI traktu. Vedolizumab snižuje gastrointestinální zánět u pacientů s ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou a pouchitidou. Inhibice interakce $\alpha_4\beta_7$ a MAdCAM-1 působením vedolizumabu brání transmigraci paměťových pomocných T lymfocytů při homingu ve střevech přes vaskulární endotel do parenchymatózní tkáně u nehumánních primátů a indukovala reverzibilní trojnásobné zvýšení těchto buněk v periferní krvi. Myší prekurzor vedolizumabu zmínil gastrointestinální zánět u tamarínů pinčích s kolitidou, kteří sloužili jako model ulcerózní kolitidy.

U zdravých subjektů, pacientů s ulcerózní kolitidou nebo pacientů s Crohnovou chorobou vedolizumab nezvyšuje koncentraci neutrofilů, bazofilů, eosinofilů, B-pomocných a cytotoxických T lymfocytů, celkový počet paměťových pomocných T lymfocytů, monocytů nebo NK buněk v periferní krvi bez toho, že by byla pozorována leukocytóza.

Vedolizumab neovlivňoval kontrolu procesu imunity a zánětu centrální nervové soustavy u experimentální autoimunitní encefalomyelitidy u nehumánních primátů, kteří slouží jako model roztroušené sklerózy. Vedolizumab neovlivňoval imunitní odpovědi na expozici antigenu v dermis a ve svalech (viz bod 4.4). Naproti tomu vedolizumab inhiboval imunitní odpověď na gastrointestinální expozici antigenu u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.4).

Imunogenita

Během léčby vedolizumabem se mohou vytvořit protilátky proti vedolizumabu, z nichž většina je neutralizujících. Tvorba protilátek proti vedolizumabu souvisí se zvýšenou clearance vedolizumabu a nižší mírou klinické remise.

Reakce spojené s infuzí jsou hlášeny po infuzi vedolizumabu u pacientů s protilátkami proti vedolizumabu.

Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních s intravenózním vedolizumabem v rozmezí dávek od 0,2 do 10 mg/kg byla u pacientů pozorována > 95 % saturace receptorů $\alpha_4\beta_7$ na podtypech cirkulujících lymfocytů zapojených do imunitního dohledu ve střevě.

Vedolizumab neovlivňoval přenašení $CD4^+$ a $CD8^+$ do CNS, jak o tom svědčí nedostatek změn v poměru $CD4^+/CD8^+$ v mozkomíšním moku u zdravých dobrovolníků u člověka před podáním vedolizumabu a po něm. Tyto údaje jsou ve shodě s výzkumy u nehumánních primátů, které nezjistily účinky na imunitní kontrolu v CNS.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým dílčím skóre ≥ 2) byla prokázána v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52 (GEMINI 1). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně jednu konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo infliximabu jako antagonisty TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pro vyhodnocení cílových parametrů v týdnu 6 bylo randomizováno 374 pacientů dvojité zaslepeným způsobem (3:2) a tito dostali vedolizumab 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s klinickou odpovědí (definovaná jako snížení úplného skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % vůči výchozímu stavu s doprovodným snížením dílčího skóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo s absolutní hodnotou dílčího skóre rektálního krvácení ≤ 1 bod) v týdnu 6. Tabulka 2 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti GEMINI 1 v týdnu 6

Cílový parametr	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinická odpověď	26 %	47 %*
Klinická remise [§]	5 %	17 % [†]
Hojení sliznic [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remise: Úplné skóre Mayo \leq 2 body a žádné jednotlivé dílčí skóre > 1 bod

[¶]Hojení sliznic: Endoskopické dílčí skóre Mayo \leq 1 bod

Príznivý účinok vedolizumabu na klinickú odezvu, remisiu a hojenie sliznic bol pozorovaný aj u pacientů bez predchozích expozícií antagonistám TNF α , tak i u pacientů, ktorí boli v predchozích lečbách antagonisty TNF α neúspešní.

V GEMINI 1 užívaly v týždni 0 a v týždni 2 vedolizumab 2 kohorty pacientů: v 1. kohorte boli pacienti randomizovaní dvojite zaslepené tak, aby užívali vedolizumab 300 mg alebo placebo, a vo 2. kohorte boli pacienti lečení v otvorenej studii vedolizumabom 300 mg. Pro vyhodnocenie účinnosti v týždni 52 bolo 373 pacientů z 1. a 2. kohorty, ktorí užívali vedolizumab a dosáhli klinickú odpoveď v týždni 6, randomizované v dvojite zaslepení (1:1:1) do jedného z nasledujúcich režimů počínajúc týždňom 6: vedolizumab 300 mg každých 8 týždňů, vedolizumab 300 mg každé 4 týždny, alebo placebo každé 4 týždny. Na počátku týždne 6 boli pacienti, ktorí dosáhli klinickú odpoveď a užívali kortikosteroidy, požadání, aby prešli na režim snižování dávky kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrom bol podíl pacientů v klinické remisi v týždni 52. Tabuľka 3 uvádza výsledky vyhodnocených primárných a sekundárných cílových parametrov.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti GEMINI 1 v týždni 52

Cílový parametr	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. každých 8 týždňů n = 122	Vedolizumab i.v. každé 4 týždny n = 125
Klinická remisie	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trvalá klinická odpoveď [†]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Hojenie sliznic	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trvalá klinická remisie [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinická remisie bez kortikosteroidů [‡]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Skupina na placebo zahŕňa tie pacienty, ktorí užívali vedolizumab v týždni 0 a týždni 2 a boli randomizovaní na placebo od týždne 6 do týždne 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[†]Trvalá klinická odpoveď: Klinická odpoveď v týždňoch 6 a 52

[#]Trvalá klinická remisie: Klinická remisie v týždňoch 6 a 52

[‡]Klinická remisie bez kortikosteroidů: Pacienti užívajúcí perorálne kortikosteroidy na výchozích návštevách, ktorí začali vysazovať kortikosteroidy počátkom týždne 6 a u nich nastala klinická remisie v týždni 52. Počty pacientů byly n = 72 pro placebo, n = 70 pro vedolizumab každých 8 týždňů a n = 73 pro vedolizumab každé 4 týždny.

Explorační analýzy poskytly ďalšie údaje o kľúčových studovaných subpopuláciách. Približne jedna tretina pacientů byla v predchozích terapiách antagonistou TNF α neúspešná. Z týchto pacientů dosáhlo v týždni 52 klinické remisie 37 % užívajúcich vedolizumab každých 8 týždňů, 35 % užívajúcich vedolizumab každé 4 týždny a 5 % užívajúcich placebo. U populácie predtím neúspešne lečené antagonistou TNF α užívajúcí vedolizumab každých 8 týždňů, vedolizumab každé 4 týždny a placebo bylo pozorováno zlepšenie trvalej klinickej odpovedi (47 %, resp. 43 %, resp. 16 %), hojenie sliznic (42 %, resp. 48 %, resp. 8 %), trvalá klinická remisie (21 %, resp. 13 %, resp. 3 %) a klinická remisie bez kortikosteroidů (23 %, resp. 32 %, resp. 4 %).

Pacienti, u nichž se v týždni 6 neprojevila odpoveď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé 4 týždny. Klinické odpovedi využívajúcí čiastočné skóre Mayo bylo dosaženo v týždni 10 a týždni 14 u väčších podílů pacientů užívajúcich vedolizumab (32 %, resp. 39 %) v porovnaní s pacienty užívajúcimi placebo (15 %, resp. 21 %).

Pacienti, u ktorých došlo ke ztrate odpovedi na lečbu vedolizumabom pri lečbách každých 8 týždňů, mohli vstúpiť do otvorenej predlžovacej studie a užívať vedolizumab každé 4 týždny. U týchto pacientů bylo dosaženo klinickej remisie u 25 % pacientů v týždni 28 a týždni 52.

Pacienti, ktorí dosáhli klinickej odpovedi po používaní vedolizumabu v týždni 0 a 2, a následne boli randomizovaní k lečbách placebom (týžden 6 až 52) a došlo u nich ke ztrate odpovedi na lečbu, mohli

vstoupit do otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 45 % případů během 28 týdnů a ve 36 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené prodlužovací studii byly prokázány přínosy léčby vedolizumabem vyhodnocené na základě částečného skóre Mayo, klinické remise a klinické odpovědi po dobu až 196 týdnů.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví (HRQOL) byla hodnocena pomocí dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ), což je specifický instrument pro dané onemocnění, a dotazníků SF-36 a EQ-5D, které jsou obecnými nástroji. Explorační analýza ukázala klinicky významná zlepšení, která byla pozorována ve skupinách s vedolizumabem, a zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo v týdnu 6 a týdnu 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, ve všech dílčích škálách IBDQ (střevní symptomy, systémová funkce, emocionální funkce a společenská funkce) a ve všech dílčích škálách SF-36, včetně souhrnu tělesných složek (PCS) a souhrnu mentálních složek (MCS).

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu v léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby [CDAI] skóre 220 až 450) byla vyhodnocena ve 2 studiích (GEMINI 2 a 3). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně 1 konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a antibiotik.

Studie GEMINI 2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52. Pacienti (n = 368) byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem (3:2) a užívali 2 dávky vedolizumabu 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Dvěma primárními cílovými parametry byly podíl pacientů v klinické remisi (definované jako skóre CDAI \leq 150 bodů) v týdnu 6 a podíl pacientů se zvýšenou klinickou odpovědí (definovaná jako \geq 100bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6 (viz Tabulka 4).

GEMINI 2 obsahovala 2 kohorty pacientů, kteří užívali vedolizumab v týdnech 0 a 2: V 1. kohortě byli pacienti randomizováni dvojitě zaslepeně tak, aby užívali vedolizumab 300 mg nebo placebo, a v 2. kohortě byli pacienti léčeni v otevřené studii vedolizumabem 300 mg. Pro vyhodnocení účinnosti v týdnu 52 bylo 461 pacientů z 1. a 2. kohorty, kteří byli léčeni vedolizumabem a dosáhli klinické odpovědi (definované jako \geq 70bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6, randomizováno v dvojitě zaslepení (1:1:1) do jednoho z následujících režimů počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů, vedolizumab 300 mg každé 4 týdny, nebo placebo každé 4 týdny. Pacienti vykazující klinickou odpověď v týdnu 6 byli požádáni, aby zahájili snižování dávek kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 52 (viz Tabulka 5).

Studie GEMINI 3 byla druhá randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která vyhodnocovala účinnost v týdnu 6 a týdnu 10 v dílčí skupině pacientů definovaných jako ti, kteří měli neúspěšnou nejméně 1 konvenční terapii a neúspěšnou léčbu antagonistou TNF α (včetně primárních non-respondérů), a dále v celkové populaci, která rovněž zahrnovala pacienty, u nichž nebyla úspěšná nejméně 1 konvenční terapie a kteří nebyli vystaveni léčbě antagonistou TNF α . Pacienti (n = 416), kteří zahrnovali přibližně 75 % pacientů neúspěšně léčených antagonistou TNF α , byli randomizováni dvojitě zaslepeně (1:1), aby užívali buď vedolizumab 300 mg, nebo placebo v týdnech 0, 2 a 6. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 6 v dílčí populaci neúspěšné léčby antagonistou TNF α . Jak je uvedeno v tabulce 4, explorační analýzy ukazují, že byly zaznamenány klinicky významné výsledky, ačkoli primárního cílového parametru nebylo dosaženo.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti v studiích GEMINI 2 a 3 v týdnu 6 a týdnu 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
Studie GEMINI 2		
Klinická remise, týden 6		
Celkem	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Zvýšená klinická odpověď, týden 6		
Celkem	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Změna sérového CRP v týdnu 6 vůči výchozímu stavu, medián ($\mu\text{g/ml}$)		
Celkem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studie GEMINI 3		
Klinická remise, týden 6		
Celkem [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinická remise, týden 10		
Celkem	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Udržovaná klinická remise ^{#¶}		
Celkem	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Zvýšená klinická odpověď v týdnu 6		
Celkem [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčení antagonistou(y) TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]není statisticky významné[‡]sekundární cílový parametr, který se má sledovat jako explorační předem stanoveným postupem pro statistické testování[§]není statisticky významné, další cílové parametry proto nebyly statisticky testovány[¶]n = 157 pro placebo a n = 158 pro vedolizumab[#]Udržovaná klinická remise: klinická remise v týdnech 6 a 10[^]Výzkumný cílový parametr

Tabulka 5. Výsledky účinnosti v GEMINI 2 v týdnu 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. každé 8 týdnů n = 154	Vedolizumab i.v. každé 4 týdnů n = 154
Klinická remise	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Zvýšená klinická odpověď	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinická remise bez kortikosteroidů [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trvalá klinická remise [¶]	14 %	21 %	16 %

* Placebo skupina zahrnuje ty pacienty, kteří užívali vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 a byli randomizováni na užívání placebo od týdne 6 do týdne 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívací perorální kortikosteroidy při zahájení léčby, kteří vysadili kortikosteroidy počátkem týdne 6 a kteří byli v klinické remisi v týdnu 52. Počty pacientů byly n = 82 pro placebo, n = 82 pro vedolizumab každých 8 týdnů a n = 80 pro vedolizumab každé 4 týdnů.

[¶]Trvalá klinická remise: Klinická remise při ≥ 80 % návštěv během studie včetně konečné návštěvy (týden 52)

Výzkumné analýzy prověřovaly účinky souběžně podávaných kortikosteroidů a imunomodulátorů na indukci remise s vedolizumabem. Kombinovaná léčba, nejvýrazněji se souběžně podávanými kortikosteroidy, se ukázala jako účinnější při indukci remise Crohnovy choroby než vedolizumab samotný nebo se souběžně podávanými imunomodulátory, u nichž se ukázal menší rozdíl vůči placebu v míře remise. Míra klinické remise v GEMINI 2 v týdnu 6 byla 10 % (rozdíl vůči placebu 2 %, 95 % CI: -6, 10) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 14 %, 95 % CI: -1, 29) při souběžném podávání s kortikosteroidy. V GEMINI 3 v týdnu 6 a 10 byly příslušné míry klinické remise 18 % (rozdíl vůči placebu 3 %, 95 % CI: -7, 13) a 22 % (rozdíl vůči placebu 8 %, 95 % CI: -3, 19) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 11 %, 95 % CI: 2, 20), resp. 35 % (rozdíl vůči placebu 23 %, 95 % CI: 12, 33) při souběžném podávání s kortikosteroidy. Tyto účinky byly pozorovány bez ohledu na to, zda byly souběžně podávány imunomodulátory či nikoli.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. V GEMINI 2 přibližně polovina pacientů absolvovala neúspěšnou terapii antagonistou TNF α . Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 28 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 27 % užívajících vedolizumab každé 4 týdnů a 13 % užívajících placebo. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v 29 %, resp. 38 %, resp. 21 % případů a klinické remise bez kortikosteroidů bylo dosaženo v 24 %, resp. 16 %, resp. 0 % případů.

Pacienti, u nichž se v týdnu 6 v GEMINI 2 neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé 4 týdnů. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v týdnu 10 a týdnu 14 u větších podílů pacientů užívajících vedolizumab, 16 %, resp. 22 %, v porovnání s pacienty na placebo, 7 %, resp. 12 %. Mezi léčebnými skupinami v těchto časových bodech nebyl žádný klinicky významný rozdíl v klinické remisi. Analýzy klinické remise v týdnu 52 u pacientů, kteří byli non-respondéry v týdnu 6, ale dosáhli odpovědi v týdnu 10 nebo týdnu 14, ukazují, že pacienti s Crohnovou chorobou, kteří jsou non-respondéry, mohou získat prospěch z dávky vedolizumabu v týdnu 10.

Pacienti, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu vedolizumabem při léčbě každých 8 týdnů v GEMINI 2, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé 4 týdnů. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise u 23 % pacientů v týdnu 28 a u 32 % pacientů v týdnu 52.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi po používání vedolizumabu v týdnu 0 a 2 a následně byli randomizováni k léčbě placebem (týden 6 až 52) a došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdnů. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 46 % případů během 28 týdnů a ve 41 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené prodloužené studii byla pozorována klinická remise a klinická odpověď u pacientů po dobu až 196 týdnů.

Explorační analýza ukázala, že byla pozorována klinicky významná zlepšení pro skupiny s vedolizumabem každé 4 týdny a každých 8 týdnů v GEMINI 2, kdy zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo od výchozího stavu do týdne 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, v celkovém skóre IBDQ a dílčích škálách IBDQ pro střevní symptomy a systémovou funkci.

Pouchitida

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu při léčbě dospělých pacientů s chronickou pouchitidou byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotící účinnost ve 14. a 34. týdnu (EARNEST). Zařazení pacienti podstoupili v rámci léčby ulcerózní kolitidy proktokolektomií a ileopouch-anální anastomózou (IPAA) minimálně rok před randomizací a rozvinula se u nich aktivní chronická pouchitida (definovaná jako antibioticky rekurentní nebo refrakterní), s výchozím skóre modifikovaného indexu aktivity onemocnění pouchitidy (Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI) ≥ 5 a endoskopickým subskóre ≥ 2 . Všichni pacienti dostávali souběžně od začátku léčby do 4. týdne antibiotikum ciprofloxacín 500 mg dvakrát denně. Další dávky antibiotik dostávali pacienti podle potřeby i v průběhu studie, např. při vzplanutí pouchitidy.

Pacienti (n = 102) byli randomizováni (1:1), aby dostávali buď intravenózní vedolizumab 300 mg, nebo intravenózní placebo v týdnu 0, 2 a 6, a poté každých 8 týdnů až do 30. týdne. Primárním cílovým parametrem byla klinická remise (definovaná jako skóre mPDAI < 5 a snížení celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě) ve 14. týdnu. Tabulka 6 uvádí výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve 14. týdnu a tabulka 7 uvádí výsledky sekundárních cílových parametrů ve 34. týdnu.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii EARNEST ve 14. týdnu

Cílový parametr	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Rozdíl Vedolizumab-Placebo (95% CI) %
Klinická remise*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remise podle PDAI [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Klinická odpověď [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinická remise je definovaná jako skóre mPDAI < 5 a snížení celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě

[†]p $< 0,05$

[‡]Remise podle PDAI je definovaná jako skóre PDAI < 7 a snížení skóre PDAI o ≥ 3 oproti výchozí hodnotě.

[§]Klinická odpověď je definovaná jako snížení skóre mPDAI ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě

Tabulka 7. Výsledky účinnosti ve studii EARNEST ve 34. týdnu

Cílový parametr	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Rozdíl Vedolizumab-Placebo (95% CI) %
Klinická remise*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
Remise podle PDAI [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinická odpověď [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinická remise je definovaná jako skóre mPDAI < 5 a snížení celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě

[‡]Remise podle PDAI je definovaná jako skóre PDAI < 7 a snížení skóre PDAI o ≥ 3 oproti výchozí hodnotě.

[§]Klinická odpověď je definovaná jako snížení skóre mPDAI ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě

Přibližně dvě třetiny pacientů užívaly před studií (zaměřenou na ulcerózní kolitidu nebo pouchitidu) antagonisty TNF α (33 ve skupině s vedolizumabem a 31 ve skupině s placebem). Z nich dosáhlo

klinické remise ve 14. týdnu 33,3 % pacientů ve skupině s vedolizumabem a 9,7 % ve skupině s placebem.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vedolizumabem u jedné nebo více podskupin pediatriká populace s onemocněním ulcerózní kolitida, Crohnova choroba a pouchitida (pro informace o použití u pediatriká populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vedolizumabu po jednorázové dávce a po vícenásobných dávkách byla studována u zdravých subjektů a u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou. U pacientů s pouchitidou nebyla farmakokinetika vedolizumabu studována, ale očekává se, že bude podobná jako u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

U pacientů, jimž bylo podáváno 300 mg vedolizumabu jako 30minutová intravenózní infuze v týdnech 0 a 2, byla průměrná sérová koncentrace v nejnižším bodě křivky v týdnu 6 27,9 mikrogramů/ml (SD± 15,51) u ulcerózní kolitidy a 26,8 mikrogramů/ml (SD ± 17,45) u Crohnovy choroby. Ve studiích s intravenózně podávaným vedolizumabem dostávali pacienti, počínaje od týdne 6, 300 mg vedolizumabu intravenózně každých 8 týdnů nebo každé 4 týdny. U pacientů s ulcerózní kolitidou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 11,2 mikrogramů/ml (SD ± 7,24), resp. 38,3 mikrogramů/ml (SD ± 24,43). U pacientů s Crohnovou chorobou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 13,0 mikrogramů/ml (SD ± 9,08), resp. 34,8 mikrogramů/ml (SD ± 22,55).

Distribuce

Farmakokinetické analýzy populace ukazují, že distribuční objem vedolizumabu je přibližně 5 litrů. Vazba vedolizumabu na proteiny krevní plazmy nebyla hodnocena. Vedolizumab je terapeutická monoklonální protilátka a neočekává se, že se bude vázat na proteiny krevní plazmy.

Vedolizumab neprochází hematoencefalickou bariérou po intravenózním podání. Vedolizumab 450 mg podávaný intravenózně nebyl detekován v mozkomíšním moku u zdravých subjektů.

Eliminace

Farmakokinetické analýzy populace na základě intravenózních a subkutánních dat ukazují, že clearance vedolizumabu je přibližně 0,162 l/den (s lineární eliminační cestou) a sérový poločas činí 26 dnů. Přesná cesta eliminace vedolizumabu není známa. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že zatímco nízká hladina albuminu, vyšší tělesná hmotnost a předchozí léčba anti-TNF léčivý mohou zvýšit clearance vedolizumabu, význam těchto účinků se nepovažuje za klinicky důležitý.

Linearita

Vedolizumab vykazoval lineární farmakokinetiku v sérových koncentracích vyšších než 1 mikrogram/ml.

Zvláštní populace

U pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podle farmakokinetických analýz populace věk neovlivňuje clearance vedolizumabu. Neočekává se, že by věk ovlivňoval clearance vedolizumabu u pacientů s pouchitidou. Nebyly prováděny žádné formální studie ohledně účinků poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku vedolizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dlouhodobé studie u zvířat pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu vedolizumabu nebyly provedeny, protože neexistují farmakologicky citlivé modely pro monoklonální protilátky. U farmakologicky citlivých druhů (opice rodu *Cynomolgus*) neexistoval důkaz o celulární hyperplazii nebo systémové imunomodulaci, který by mohl být potenciálně spojován s onkogenezí ve 13- a 26týdenních toxikologických studiích. Navíc nebyly zjištěny žádné účinky vedolizumabu na rychlost proliferace nebo cytotoxicitu humánní nádorové buněčné linie exprimující integrin $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

S vedolizumabem nebyly prováděny žádné specifické studie fertility u zvířat. Ve studii toxicity s opakovanou dávkou u opic *Cynomolgus* nelze učinit žádný definitivní závěr ohledně samčích reprodukčních orgánů. S ohledem na chybějící vazbu vedolizumabu na samčí reprodukční tkáň u opic a mužskou u lidí a nedotčenou samčí plodnost pozorovanou u myši s knockoutem integrinu β_7 se neočekává, že bude vedolizumab ovlivňovat mužskou plodnost.

Podání vedolizumabu březím opicím *Cynomolgus* během většiny gestace nepřineslo žádný důkaz o teratogenitě, prenatalním nebo postnatálním vývoji u kojenců až do věku 6 měsíců. Nízké hladiny (< 300 mikrogramů/l) vedolizumabu byly detekovány post-partum ve 28 dni v mléku u 3 z 11 opic *Cynomolgus* dostávajících 100 mg/kg vedolizumabu podávaných každé 2 týdny a nebyly zjištěny u žádných zvířat, která dostávala 10 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin-hydrochlorid
Sacharóza
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v infuzním vaku byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 20 °C-25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Kombinovaná stabilita po otevření před použitím vedolizumabu v injekční lahvičce a infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) činí celkem 12 hodin při teplotě 20 °C-25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Doba uchovávání 24 hodin může zahrnovat až 8 hodin uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce při teplotě 2 °C-8 °C a až 12 hodin uchovávání naředěného roztoku v infuzním vaku při teplotě 20 °C-25 °C, avšak po zbytek této doby uchovávání 24 hodin musí být infuzní vak uložen v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce nebo naředěný roztok v infuzním vaku před mrazem.

	Podmínky uchovávání	
	Chladnička (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce	8 hodin	Neuchovávat ¹
Naředěný roztok v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	24 hodin ^{2,3}	12 hodin ²

¹ Rekonstituci lze provádět po dobu maximálně 30 minut.

² Předpokladem pro tuto dobu je, že rekonstituovaný roztok je ihned naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a uchováván pouze v infuzním vaku. Od doby, po kterou může být roztok uchováván v infuzním vaku, je třeba odečíst dobu, po kterou byl rekonstituovaný roztok uchováván v injekční lahvičce.

³ Tato doba může zahrnovat až 12 hodin při teplotě 20 °C–25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce ze skla třídy 1 (20 ml) vybavené pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí chráněnou plastovým uzávěrem.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na rekonstituci a infuzi

1. Při přípravě roztoku Entyvio k intravenózní infuzi použijte aseptický postup.
2. Odstraňte odlamovací uzávěr z injekční lahvičky a otřete ji alkoholovým tampónem. Rekonstituujte vedolizumab za použití 4,8 ml sterilní vody pro injekci při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) pomocí injekční stříkačky s jehlou o velikosti 21-25.
3. Zasuňte jehlu do injekční lahvičky středem zátky a nasměrujte proud kapaliny na stěnu injekční lahvičky, aby se zabránilo nadměrnému pění.
4. Jemně protácejte injekční lahvičku nejméně 15 sekund. Neprotřepávejte intenzivně ani neobracejte dnem vzhůru.
5. Nechte injekční lahvičku stát v klidu až 20 minut při pokojové teplotě (20 °C-25 °C), aby mohla proběhnout rekonstituce a usadit se jakákoli pěna; injekční lahvičku lze otáčet a zkontrolovat během této doby, zda došlo k rozpuštění. Pokud se obsah zcela nerozpustí po 20 minutách, nechte dalších 10 minut na rozpuštění.
6. Před naředěním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, jestli v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k nežádoucímu zabarvení. Roztok má být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Rekonstituovaný roztok s necharakteristickým zabarvením nebo obsahující částice nesmí být podán.
7. Po rozpuštění obraťte injekční lahvičku jemně třikrát dnem vzhůru.

8. Ihned natáhněte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio injekční stříkačkou s jehlou o velikosti 21-25.
9. Přidejte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio do 250 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemně míchejte infuzním vakem (před přidáním přípravku Entyvio se nemusí 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odebrat z infuzního vaku). Do připraveného infuzního roztoku přípravku nebo intravenózního infuzního setu nepřidávejte jiné léčivé přípravky. Infuzní roztok podávejte po dobu 30 minut (viz bod 4.2).

Po rekonstituci je nutné infuzní roztok použít co nejdříve.

Neuchovávejte žádnou nespotřebovanou část rekonstituovaného roztoku nebo infuzního roztoku pro opakované použití.

Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/923/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg v 0,68 ml.

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg v 0,68 ml.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG₁ protilátka, která je produkována buňkami vaječnicku čínského křečička (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

Crohnova choroba

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a vedena pod dozorem specializovaných zdravotnických pracovníků se zkušenostmi s diagnózou a léčbou ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Pacienti musí obdržet příbalovou informaci.

Dávkování

Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba

Doporučený režim dávkování subkutánně podávaného vedolizumabu jako udržovací léčby po alespoň 2 intravenózních infuzích je 108 mg podávaných subkutánní injekcí každé 2 týdny. První subkutánní dávka se musí podat místo příští plánované intravenózní dávky a poté každé 2 týdny.

Režim intravenózního dávkování je uveden v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Nejsou dostupné dostatečné údaje k určení, zda by pacienti, u nichž dojde k poklesu odpovědi na udržovací léčbu pomocí subkutánně podávaného vedolizumabu, měli prospěch ze zvýšení četnosti podávání.

Nejsou k dispozici údaje týkající se převedení pacientů ze subkutánně podávaného vedolizumabu na intravenózně podávaný vedolizumab během udržovací léčby.

V souladu se standardem péče lze u pacientů, kteří reagovali na léčbu vedolizumabem, snížit dávku kortikosteroidů a/nebo je vysadit.

Opakovaná léčba a vynechaná dávka (dávky)

Pokud bude léčba subkutánně podávaným vedolizumabem přerušena nebo pokud pacient vynechá plánovanou dávku (dávky) subkutánně podávaného vedolizumabu, pacientovi se má doporučit, aby si další subkutánní dávku aplikoval co nejdříve, a poté každé 2 týdny. V klinických studiích dosáhlo období přerušeni léčby až 46 týdnů bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo reakcí v místě aplikace během obnovy léčby subkutánně podávaným vedolizumabem (viz bod 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů se úprava dávkování nevyžaduje. Farmakokinetické analýzy populace neprokázaly žádný vliv věku (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Vedolizumab nebyl u těchto populací pacientů studován. Nelze uvést žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vedolizumabu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Entyvio injekční roztok (v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru) je určen pouze pro subkutánní podání.

Pokud lékař určí, že je to vhodné, a po řádném proškolení o správné technice podávání subkutánních injekcí, může subkutánní injekci vedolizumabu aplikovat pacient nebo pečující osoba. Souhrnné pokyny týkající se podávání pomocí předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera jsou uvedeny v příslušných příbalových informacích.

Další pokyny týkající se přípravy a zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní závažné infekce, jako jsou tuberkulóza (TBC), sepse, cytomegalovirus, listerióza, a oportunní infekce, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivní reakce

V klinických studiích byly hlášeny hypersenzitivní reakce, kdy většina z nich byla mírná až středně těžká (viz bod 4.8).

Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiný závažný účinek, podání vedolizumabu se musí okamžitě ukončit a musí být zahájena vhodná léčba (viz bod 4.3).

Infekce

Vedolizumab je antagonist integrinu selektivně působící ve střevě bez identifikované systémové imunosupresivní aktivity (viz bod 5.1).

Je nutné, aby lékaři vzali na vědomí potenciální zvýšené riziko oportunních infekcí nebo infekcí, pro něž je střevo ochrannou bariérou (viz bod 4.8). Léčba nesmí být zahájena u pacientů s aktivními, závažnými infekcemi, dokud nebudou infekce pod kontrolou, a lékaři musí zvážit přerušování léčby u pacientů, u nichž se rozvine závažná infekce během chronické léčby vedolizumabem. Při zvažování použití vedolizumabu u pacientů s kontrolovanou chronickou závažnou infekcí nebo s opakovaným výskytem závažných infekcí v anamnéze je nutné postupovat opatrně. Pacienty je třeba pečlivě sledovat před léčbou, během ní a po léčbě s ohledem na infekce.

Vedolizumab je kontraindikován u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Před zahájením léčby vedolizumabem musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu podle místní praxe. Pokud bude diagnostikována latentní tuberkulóza, musí se zahájit vhodná léčba spolu s antituberkulózní léčbou v souladu s místními doporučeními předtím, než bude zahájeno podávání vedolizumabu. U pacientů, u kterých bude tuberkulóza diagnostikována během probíhající léčby vedolizumabem, je zapotřebí léčbu vedolizumabem přerušit, dokud se infekce tuberkulózou nevyléčí.

Někteří antagonisté integrinu a některé systémové imunosupresivní látky jsou spojovány s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), což je vzácná a často smrtelná oportunní infekce způsobená JC virem (John Cunningham virus, JCV). Vedolizumab vyvolává specifický imunosupresivní účinek ve střevě tím, že se váže na integrin $\alpha_4\beta_7$ exprimovaný na lymfocyty, pocházející z lymfatických folikulů ve střevě. Přestože u zdravých subjektů nebyl zaznamenán žádný systémový imunosupresivní účinek, účinky na funkci systémového imunitního systému u pacientů se zánětlivým onemocněním střev nejsou známy.

Zdravotníci mají sledovat pacienty užívající vedolizumab pro případ jakéhokoli nového výskytu nebo zhoršení neurologických známek či příznaků a zvážit doporučení k neurologickému vyšetření, pokud se vyskytnou. Pokud vznikne podezření na PML, léčba vedolizumabem se musí přerušit; pokud se potvrdí, léčba se musí trvale zastavit.

Maligní nádorová onemocnění

Riziko maligních nádorových onemocnění se u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou zvyšuje. Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko maligních nádorových onemocnění (viz bod 4.8.).

Předchozí a souběžné používání biologických přípravků

Pro pacienty dříve léčené natalizumabem nebo rituximabem nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií s vedolizumabem. Při zvažování použití vedolizumabu u těchto pacientů je zapotřebí opatrnost.

Pacienti, kteří již byli vystaveni dříve účinkům natalizumabu, mají čekat minimálně 12 týdnů do zahájení terapie vedolizumabem, pokud nebude dle klinického stavu pacienta rozhodnuto jinak. Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o souběžném používání vedolizumabu s biologickými imunosupresivy. Proto se používání vedolizumabu u takových pacientů nedoporučuje.

Živé a perorální vakcíny

V placebem kontrolované studii se zdravými dobrovolníky jednorázová dávka 750 mg vedolizumabu nesnížila úroveň ochranné imunity proti viru hepatitidy B u pacientů, kteří byli intramuskulárně očkovaní 3 dávkami rekombinantního povrchového antigenu proti hepatitidě B. Pacienti vystavení působení vedolizumabu měli nižší míry sérokonverze po podání neživé, perorální vakcíny proti choleře. Dopad na jiné perorální a nasální vakcíny není znám. Doporučuje se, aby před zahájením léčby vedolizumabem všichni pacienti měli aktuální všechna očkování ve shodě se současnými imunizačními doporučeními. Pacienti podstupující léčbu vedolizumabem mohou pokračovat v očkování neživými vakcínami. O sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů užívajících vedolizumab nejsou k dispozici žádné údaje. Očkování vakcínou proti chřipce se má provádět injekčním podáním ve shodě s rutinní klinickou praxí. Ostatní živé vakcíny lze podávat souběžně s vedolizumabem pouze v případě, že přínosy jasně převažují nad riziky.

Indukce remise Crohnovy choroby

Indukce remise Crohnovy choroby může u některých pacientů trvat až 14 týdnů. Důvody tohoto jevu nejsou plně známy a je možné, že souvisí s mechanismem účinku. Je zapotřebí toto vzít v úvahu zvláště u pacientů se závažným aktivním onemocněním ve výchozím stavu, kteří dosud neužívali antagonisty TNF α (viz rovněž bod 5.1).

Výzkumné analýzy podskupin z klinických hodnocení u Crohnovy choroby naznačily, že vedolizumab podávaný pacientům bez souběžné léčby kortikosteroidy může být méně účinný v indukci remise Crohnovy choroby než u pacientů, kteří již užívají souběžně kortikosteroidy (bez ohledu na použití souběžně podávaných imunomodulátorů, viz bod 5.1).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vedolizumab byl studován u dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, jimž byly souběžně podávány kortikosteroidy, imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a methotrexát) a aminosalicyláty. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že společné podávání takových přípravků nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku vedolizumabu. Účinek vedolizumabu na farmakokinetiku běžně společně podávaných léčivých látek nebyl studován.

Vakcinace

Živé vakcíny, zejména perorální živé vakcíny, je nutno s vedolizumabem používat s opatrností (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat adekvátní antikoncepci k zabránění početí a pokračovat v jejím užívání nejméně 18 týdnů od poslední léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání vedolizumabu těhotným ženám jsou omezené.

V malé prospektivní observační studii činila míra závažných vrozených vad u 99 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených vedolizumabem 7,4 % a u 76 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených jinými biologickými přípravky 5,6 % (upravené relativní riziko (RR) 1,07; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,33; 3,52).

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání vedolizumabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud přínos jeho podávání jasně nepřeváží nad potenciálním rizikem pro matku i plod.

Kojení

Vedolizumab byl zjištěn v mateřském mléce. Účinek vedolizumabu na kojence není znám a nejsou známy ani účinky na tvorbu mateřského mléka. V laktační studii, hodnotící koncentraci vedolizumabu v mateřském mléce kojících žen s aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, které dostávaly vedolizumab, byla koncentrace vedolizumabu v lidském mateřském mléce přibližně od 0,4 % do 2,2 % hodnot koncentrace vedolizumabu v séru matek zjištěných v minulých studiích. Odhadovaná průměrná denní dávka vedolizumabu přijatá kojencem byla 0,02 mg/kg/den, což je přibližně 21 % průměrné denní dávky podle tělesné hmotnosti matky.

Při použití vedolizumabu u kojících žen je třeba vzít v úvahu přínos léčby pro matku a potenciální rizika pro kojence.

Fertilita

Údaje o účincích vedolizumabu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky na fertilitu mužů a žen nebyly formálně vyhodnocovány ve studiích se zvířaty (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vedolizumab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože u malého počtu pacientů byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, chřipka a sinusitida), bolest hlavy, nauzea, pyrexie, únava, kašel, artralgie.

U pacientů, kterým byl vedolizumab podán subkutánně, nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly, pokud jde o celkový bezpečnostní profil a nežádoucí reakce, v porovnání s bezpečnostním profilem v klinických studiích s intravenózně podávaným vedolizumabem, s výjimkou reakcí v místě aplikace (u subkutánního podání).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na údajích získaných z klinických studií a ze sledování po uvedení přípravku na trh a jsou zobrazeny podle tříd orgánových systémů. V rámci tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod nadpisy následujících kategorií frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek(y)
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Pneumonie, infekce vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> , bronchitida, gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, sinusitida, faryngitida, herpes zoster
	Méně časté	Infekce dýchacích cest, vulvovaginální kandidóza, orální kandidóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce, kašel
	Není známo	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté	Anální absces, anální fisura, nauzea, dyspepsie, zácpa, břišní distenze, flatulence, hemoroidy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, pruritus, ekzém, erytém, noční poty, akné
	Méně časté	Folikulitida

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek(y)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Svalové spazmy, bolest zad, svalová slabost, únava, bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie, reakce v místě infuze (včetně: bolesti v místě infuze a podráždění v místě infuze), reakce spojená s infuzí, reakce v místě aplikace [#]
	Méně časté	Třesavka, pocit chladu

[#] Pouze subkutánní podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě aplikace

Reakce v místě aplikace (včetně bolesti, edému, erytému a svědění) byly hlášeny u 5,1 % pacientů, kterým byl vedolizumab podán subkutánně (sdružená bezpečnostní analýza). Žádná z nich nevedla k ukončení léčby v rámci studie ani ke změně dávkovacího režimu. Většina reakcí v místě aplikace vymizela během 1-4 dnů. Po subkutánním podání vedolizumabu nebyly hlášeny žádné případy anafylaktické reakce.

Infekce

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 s intravenózním vedolizumabem byla míra výskytu infekcí 0,85 na pacientorok u pacientů užívajících vedolizumab a 0,70 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Infekce primárně zahrnují nasofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích, sinusitidu a infekce močových cest. Většina pacientů po vyléčení infekce pokračovala v užívání vedolizumabu.

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 s intravenózním vedolizumabem byla míra výskytu závažných infekcí 0,07 na pacientorok u pacientů užívajících vedolizumab a 0,06 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Během doby nedošlo k žádnému významnému zvýšení míry výskytu závažných infekcí.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých s intravenózním vedolizumabem byly hlášeny závažné infekce, které zahrnují tuberkulózu, sepse (některé fatální), salmonelovou sepsi, listeriovou meningitidu a cytomegalovirovou kolitidu.

V klinických studiích se subkutánně podávaným vedolizumabem byla u pacientů léčených vedolizumabem míra výskytu infekcí 0,26 na pacientorok. Nejčastějšími infekcemi byla nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest, bronchitida a chřipka.

V klinických studiích se subkutánně podávaným vedolizumabem byla u pacientů léčených subkutánním vedolizumabem míra výskytu závažných infekcí 0,02 na pacientorok.

V klinických studiích s intravenózně a subkutánně podávaným vedolizumabem byla míra infekcí u pacientů léčených vedolizumabem s BMI 30 kg/m² a více vyšší než u pacientů s BMI nižším než 30 kg/m².

V klinických studiích s intravenózně a subkutánně podávaným vedolizumabem byl hlášen mírně vyšší výskyt závažných infekcí u pacientů léčených vedolizumabem, kteří byli v minulosti vystaveni léčbě antagonisty TNF α , v porovnání s pacienty, kteří doposud léčbě antagonisty TNF α vystaveni nebyli.

Malignita

Celkově výsledky z klinického programu do dnešního dne nenaznačují zvýšené riziko malignity při léčbě vedolizumabem, avšak počet malignit byl malý a dlouhodobá expozice byla omezená. Dlouhodobá hodnocení bezpečnosti probíhají.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly intravenózně podávány dávky až do 10 mg/kg (přibližně 2,5násobek doporučené dávky). V klinických hodnoceních nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG05.

Mechanismus účinku

Vedolizumab je imunosupresivní biologický přípravek se selektivním účinkem ve střevě. Je to humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže na integrin $\alpha_4\beta_7$, který je preferenčně exprimován na pomocných T lymfocytech, které pocházejí z lymfatických střevních folikulů. Tím, že se vedolizumab váže k $\alpha_4\beta_7$ exprimovaným na určité lymfocyty, blokuje interakci těchto buněk s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou-1 (MAdCAM-1), ale ne s vaskulární buněčnou adhezní molekulou -1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je hlavně exprimována na střevní endoteliální buňky a hraje kritickou úlohu při homingu T lymfocytů do tkání v gastrointestinálním traktu. Vedolizumab se neváže na integriny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_E\beta_7$ ani neblokuje jejich funkci.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je exprimován na diskrétní podmožinu paměťových pomocných T lymfocytů, které preferenčně migrují do gastrointestinálního (GI) traktu a způsobují zánět, který je příznačný pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu, přičemž obě jsou chronická, zánětlivá, imunologicky zprostředkovaná onemocnění GI traktu. Vedolizumab snižuje gastrointestinální zánět u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Inhibice interakce $\alpha_4\beta_7$ a MAdCAM-1 působením vedolizumabu brání transmigraci paměťových pomocných T lymfocytů při homingu ve střevěch přes vaskulární endotel do parenchymatózní tkáně u nehumánních primátů a indukovala reverzibilní trojnásobné zvýšení těchto buněk v periferní krvi. Myši prekursor vedolizumabu zmírnili gastrointestinální zánět u tamarínů pinčích s kolitidou, kteří sloužili jako model ulcerózní kolitidy.

U zdravých subjektů, pacientů s ulcerózní kolitidou nebo pacientů s Crohnovou chorobou vedolizumab nezvyšuje koncentraci neutrofilů, bazofilů, eosinofilů, B-pomocných a cytotoxických T lymfocytů, celkový počet paměťových pomocných T lymfocytů, monocytů nebo NK buněk v periferní krvi bez toho, že by byla pozorována leukocytóza.

Vedolizumab neovlivňoval kontrolu procesu imunity a zánětu centrální nervové soustavy u experimentální autoimunitní encefalomyelitidy u nehumánních primátů, kteří slouží jako model roztroušené sklerózy. Vedolizumab neovlivňoval imunitní odpovědi na expozici antigenu v dermis a ve svalech (viz bod 4.4). Naproti tomu vedolizumab inhiboval imunitní odpověď na gastrointestinální expozici antigenu u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.4).

Imunogenita

Během léčby vedolizumabem se mohou vytvořit protilátky proti vedolizumabu, z nichž většina je neutralizujících. Tvorba protilátek proti vedolizumabu souvisí se zvýšenou clearance vedolizumabu a nižší mírou klinické remise.

Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních s intravenózním vedolizumabem v rozmezí dávek od 0,2 do 10 mg/kg byla u pacientů pozorována > 95 % saturace receptorů $\alpha_4\beta_7$ na podtypech cirkulujících lymfocytů zapojených do imunitního dohledu ve střevě.

Vedolizumab neovlivňoval přenášení $CD4^+$ a $CD8^+$ do CNS, jak o tom svědčí nedostatek změn v poměru $CD4^+/CD8^+$ v mozkomíšním moku u zdravých dobrovolníků u člověka před podáním vedolizumabu a po něm. Tyto údaje jsou ve shodě s výzkumy u nehumánních primátů, které nezjistily účinky na imunitní kontrolu v CNS.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ulcerózní kolitida – vedolizumab pro intravenózní podání

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým dílčím skóre ≥ 2) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52 (GEMINI 1). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně 1 konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo infliximabu jako antagonisty $TNF\alpha$ (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pro vyhodnocení cílových parametrů v týdnu 6 bylo randomizováno 374 pacientů dvojitě zaslepeným způsobem (3:2) a tito dostali vedolizumab 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s klinickou odpovědí (definovaná jako snížení úplného skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % vůči výchozímu stavu s doprovodným snížením dílčího skóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo s absolutní hodnotou dílčího skóre rektálního krvácení ≤ 1 bod) v týdnu 6. Tabulka 2 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti GEMINI 1 v týdnu 6

Cílový parametr	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinická odpověď [†]	26 %	47 %*
Klinická remise [§]	5 %	17 % [†]
Hojení sliznic [¶]	25 %	41 % [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Klinická remise: Úplné skóre Mayo ≤ 2 body a žádné jednotlivé dílčí skóre > 1 bod

[¶]Hojení sliznic: Endoskopické dílčí skóre Mayo ≤ 1 bod

Príznivý účinek vedolizumabu na klinickou odezvu, remisi a hojení sliznic byl pozorován jak u pacientů bez předchozí expozice antagonistům $TNF\alpha$, tak i u pacientů, kteří byli v předchozí léčbě antagonisty $TNF\alpha$ neúspěšní.

V GEMINI 1 užívaly v týdnu 0 a týdnu 2 vedolizumab 2 kohorty pacientů: v 1. kohortě byli pacienti randomizováni dvojitě zaslepeně tak, aby užívali vedolizumab 300 mg nebo placebo, a ve 2. kohortě byli pacienti léčeni v otevřené studii vedolizumabem 300 mg. Pro vyhodnocení účinnosti v týdnu 52 bylo 373 pacientů z 1. a 2. kohorty, kteří užívali vedolizumab a dosáhli klinické odpovědi v týdnu 6, randomizováno v dvojitě zaslepení (1:1:1) do 1 z následujících režimů počínaje týdnem 6:

vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů, vedolizumab 300 mg každé 4 týdny, nebo placebo každé 4 týdny. Na počátku týdne 6 byli pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi a užívali kortikosteroidy, požádáni, aby přešli na režim snižování dávky kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 52. Tabulka 3 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti GEMINI 1 v týdnu 52

Cílový parametr	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. každých 8 týdnů n = 122	Vedolizumab i.v. každé 4 týdny n = 125
Klinická remise	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trvalá klinická odpověď [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Hojení sliznic	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trvalá klinická remise [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinická remise bez kortikosteroidů [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Skupina na placebo zahrnuje ty pacienty, kteří užívali vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 a byli randomizováni na placebo od týdne 6 do týdne 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trvalá klinická odpověď: Klinická odpověď v týdnech 6 a 52

[#]Trvalá klinická remise: Klinická remise v týdnech 6 a 52

^{*}Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívající perorální kortikosteroidy na výchozí návštěvě, kteří začali vysazovat kortikosteroidy počátkem týdne 6 a u nichž nastala klinická remise v týdnu 52. Počty pacientů byly n = 72 pro placebo, n = 70 pro vedolizumab každých 8 týdnů a n = 73 pro vedolizumab každé 4 týdny.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. Přibližně jedna třetina pacientů byla v předchozí terapii antagonistou TNF α neúspěšná. Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 37 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 35 % užívajících vedolizumab každé 4 týdny a 5 % užívajících placebo. U populace předtím neúspěšně léčené antagonistou TNF α užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, vedolizumab každé 4 týdny a placebo bylo pozorováno zlepšení trvalé klinické odpovědi (47 %, resp. 43 %, resp. 16 %), hojení sliznic (42 %, resp. 48 %, resp. 8 %), trvalá klinická remise (21 %, resp. 13 %, resp. 3 %) a klinická remise bez kortikosteroidů (23 %, resp. 32 %, resp. 4 %).

Pacienti, u nichž se v týdnu 6 neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé 4 týdny. Klinické odpovědi využívající částečná skóre Mayo bylo dosaženo v týdnu 10 a týdnu 14 u větších podílů pacientů užívajících vedolizumab (32 %, resp. 39 %) v porovnání s pacienty užíujícími placebo (15 %, resp. 21 %).

Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu vedolizumabem při léčbě každých 8 týdnů, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé 4 týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise u 25 % pacientů v týdnu 28 a týdnu 52.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi po používání vedolizumabu v týdnu 0 a 2, a následně byli randomizováni k léčbě placebem (týden 6 až 52) a došlo u nich ke ztrátě odpovědi na léčbu, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 45 % případů během 28 týdnů a ve 36 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené prodlužovací studii byly prokázány přínosy léčby vedolizumabem vyhodnocené na základě částečného skóre Mayo, klinické remise a klinické odpovědi po dobu až 196 týdnů.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví (HRQOL) byla hodnocena pomocí dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ), což je specifický instrument pro dané onemocnění, a dotazníků SF-36 a EQ-5D, které jsou obecnými nástroji. Explorační analýza ukázala klinicky významná zlepšení, která byla pozorována ve skupinách s vedolizumabem, a zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo v týdnu 6 a týdnu 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, ve všech dílčích škálách

IBDQ (střevní symptomy, systémová funkce, emocionální funkce a společenská funkce) a ve všech dílčích škálách SF-36, včetně souhrnu tělesných složek (PCS) a souhrnu mentálních složek (MCS).

Ulcerózní kolitida - vedolizumab pro subkutánní podání

Účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného vedolizumabu při léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým subskóre ≥ 2) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotící cílové parametry účinnosti v týdnu 52 (VISIBLE 1). Ve studii VISIBLE 1 u zařazených pacientů ($n = 383$) selhala alespoň 1 konvenční terapie, včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžné stabilní dávky perorálně podávaných aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi na otevřenou léčbu intravenózním vedolizumabem v týdnu 6, byli způsobilí k randomizaci. Za účelem hodnocení cílových parametrů v týdnu 52 bylo randomizováno a léčeno dvojitě zaslepeným způsobem 216 (56,4 %) pacientů (2:1:1) v 1 z následujících režimů: subkutánně podávaný vedolizumab 108 mg každé 2 týdny, intravenózně podávaný vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů nebo placebo.

Výchozí demografické údaje byly podobné ve skupinách pacientů s vedolizumabem a s placebem. Výchozí skóre Mayo bylo od 9 do 12 (těžká ulcerózní kolitida) u asi 62 % a 6 až 8 (středně těžká ulcerózní kolitida) u asi 38 % celkového počtu pacientů ve studijní populaci.

Klinická remise jako primární cílový parametr studie byla definována jako celkové skóre Mayo ≤ 2 body a žádné individuální subskóre > 1 bod v týdnu 52 u pacientů, u nichž došlo ke klinické odpovědi v týdnu 6 indukční léčby intravenózně podávaným vedolizumabem. Klinická odpověď byla definována jako snížení celkového skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozímu stavu s doprovodným snížením subskóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo absolutního subskóre rektálního krvácení o ≤ 2 body a žádným individuálním subskóre > 1 bod.

Tabulka 4 znázorňuje vyhodnocené výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie VISIBLE 1 v týdnu 52

Cílový parametr ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg každých 8 týdnů n = 54	Odhad ^c rozdílu v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo	P-hodnota ^c
Klinická remise ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Hojení sliznice ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Dlouhodobá klinická odpověď ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Dlouhodobá klinická remise ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remise bez kortikosteroidů ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

^a Cílové parametry jsou prezentovány v pořadí, v němž byly prováděny testy s pevnou posloupností za účelem kontroly chyby typu I o hodnotě 5 %.

^b Skupina s placebem zahrnuje subjekty, které dostaly vedolizumab intravenózně v týdnu 0 a týdnu 2 a byly randomizovány k podávání placebo od týdne 6 do týdne 52.

^c Odhad rozdílu v léčbě a p-hodnota pro všechny cílové parametry je založen na Cochranově-Mantelově-Haenszelově metodě.

^d Klinická remise: celkové skóre Mayo ≤ 2 body a žádné individuální subskóre > 1 bod v týdnu 52.

^e Hojení sliznice: endoskopické subskóre Mayo ≤ 1 bod.

^f Dlouhodobá klinická odpověď: klinická odpověď v týdnech 6 a 52.

^g Dlouhodobá klinická remise: klinická remise v týdnech 6 a 52.

^h Klinická remise bez kortikosteroidů: pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří ukončili užívání kortikosteroidů a byli v týdnu 52 v klinické remisi. Počet pacientů užívajících ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy byl n = 24 pro placebo, n = 45 pro subkutánní vedolizumab a n = 21 pro intravenózní vedolizumab.

NS = není významné (p-hodnota podle dvoustranného testu > 0,05).

Primární a sekundární cílové parametry byly analyzovány v podskupinách pacientů, u nichž selhala předchozí terapie antagonisty TNF α (37 %; n = 80), a pacientů, kteří doposud léčbu antagonisty TNF α nepodstoupili (63 %; n = 136). Výsledky studie u pacientů léčených placebem a subkutánně podávaným vedolizumabem v těchto podskupinách jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Výsledky studie VISIBLE 1 v týdnu 52 analyzované podle odpovědi na předchozí léčbu antagonisty TNF α

	Léčba každé 2 týdny	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Selhání předchozí léčby antagonisty TNFα	n = 19	n = 39
Klinická remise	5,3 %	33,3 %
Hojení sliznice	5,3 %	46,2 %
Dlouhodobá klinická odpověď	15,8 %	66,7 %
Dlouhodobá klinická remise	0 %	2,6 %
Klinická remise bez kortikosteroidů ^a	8,3 %	27,3 %
Doposud neléčení antagonisty TNFα	n = 37	n = 67
Klinická remise	18,9 %	53,7 %
Hojení sliznice	29,7 %	62,7 %
Dlouhodobá klinická odpověď	35,1 %	62,7 %
Dlouhodobá klinická remise	8,1 %	22,4 %
Klinická remise bez kortikosteroidů ^b	8,3 %	30,4 %

^a Pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNF α a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 12 pro placebo a n = 22 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

^b Pacientů, kteří doposud nepodstoupili léčbu antagonisty TNF α a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 12 pro placebo a n = 23 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

Kvalita života související se zdravím (HRQOL) byla hodnocena prostřednictvím dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ), což je nástroj specifický pro onemocnění, a dotazníku EuroQol o 5 dimenzích (EQ-5D, včetně EQ 5D VAS), což je obecný nástroj. Pracovní produktivita byla hodnocena prostřednictvím dotazníku na zhoršení pracovní produktivity a aktivity (WPAI-UC). U pacientů léčených subkutánním vedolizumabem bylo zachováno zlepšení výsledků u IBDQ, EQ-5D a WPAI-UC v týdnu 52 ve větší míře než u pacientů, kteří dostávali placebo.

Pacienti, kteří dokončili studii VISIBLE 1, byli způsobilí k účasti v pokračující otevřené prodlužovací studii hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby vedolizumabem podávaným subkutánně u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou.

Pacienti, kteří ve studii VISIBLE 1 nedosáhli klinické odpovědi v týdnu 6, dostali třetí dávku vedolizumabu 300 mg intravenózní infuzí v týdnu 6. Z pacientů, kteří dostali třetí dávku vedolizumabu 300 mg intravenózní infuzí v týdnu 6, dosáhlo 79,7 % (114/143) klinické odpovědi v týdnu 14. Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi v týdnu 14, byli způsobilí k zařazení do otevřené prodlužovací studie a podávání vedolizumabu 108 mg subkutánně každé 2 týdny. Klinické remise posuzované částečným skóre Mayo (standardizované hodnocení zahrnující 3 ze 4 hodnocených podstupnic celkového skóre Mayo: frekvence stolice, rektální krvácení a celkové hodnocení lékařem) dosáhlo 39,2 % (40/102) těchto pacientů v týdnu 40 po převedení na subkutánně podávaný vedolizumab v otevřené prodlužovací studii.

Pacienti, kteří byli ve studii VISIBLE 1 randomizováni do léčebné skupiny s intravenózním vedolizumabem, dostali v týdnech 0, 2 a 6 a poté následně každých 8 týdnů až do týdne 52 intravenózně vedolizumab 300 mg. V týdnu 52 tito pacienti vstoupili do otevřené prodlužovací studie a každé 2 týdny jim byl podán subkutánně vedolizumab 108 mg. Klinickou remisi posuzovanou částečným skóre Mayo si v otevřené prodlužovací studii zachovalo 77 % pacientů 24 týdnů po převedení na subkutánně podávaný vedolizumab.

Crohnova choroba – vedolizumab pro intravenózní podání

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu v léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby [CDAI] skóre 220 až 450) byla vyhodnocena ve 2 studiích (GEMINI 2 a 3). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně 1 konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a antibiotik.

Studie GEMINI 2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52. Pacienti (n = 368) byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem (3:2) a užívali 2 dávky vedolizumabu 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Dvěma primárními cílovými parametry byly podíl pacientů v klinické remisi (definované jako skóre CDAI \leq 150 bodů) v týdnu 6 a podíl pacientů se zvýšenou klinickou odpovědí (definovaná jako \geq 100bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6 (viz Tabulka 6).

GEMINI 2 obsahovala 2 kohorty pacientů, kteří užívali vedolizumab v týdnech 0 a 2: V 1. kohortě byli pacienti randomizováni dvojitě zaslepeně tak, aby užívali vedolizumab 300 mg nebo placebo, a v 2. kohortě byli pacienti léčeni v otevřené studii vedolizumabem 300 mg. Pro vyhodnocení účinnosti v týdnu 52 bylo 461 pacientů z 1. a 2. kohorty, kteří byli léčeni vedolizumabem a dosáhli klinické odpovědi (definované jako \geq 70bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6, randomizováno v dvojitě zaslepení (1:1:1) do 1 z následujících režimů, počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů, vedolizumab 300 mg každé 4 týdny, nebo placebo každé čtyři týdny. Pacienti vykazující klinickou odpověď v týdnu 6 byli požádáni, aby zahájili snižování dávek kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 52 (viz Tabulka 7).

Studie GEMINI 3 byla druhá randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která vyhodnocovala účinnost v týdnu 6 a týdnu 10 v dílčí skupině pacientů definovaných jako ti, kteří měli neúspěšnou nejméně 1 konvenční terapii a neúspěšnou léčbu antagonistou TNF α (včetně primárních non-respondérů), a dále v celkové populaci, která rovněž zahrnovala pacienty, u nichž nebyla úspěšná nejméně 1 konvenční terapie a kteří nebyli vystaveni léčbě antagonistou TNF α . Pacienti (n = 416), kteří zahrnovali přibližně 75 % pacientů neúspěšně léčených antagonistou TNF α , byli randomizováni dvojitě zaslepeně (1:1), aby užívali buď vedolizumab 300 mg, nebo placebo v týdnech 0, 2 a 6. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 6 v dílčí populaci neúspěšné léčby antagonistou TNF α . Jak je uvedeno v tabulce 6, explorační analýzy ukazují, že byly zaznamenány klinicky významné výsledky, ačkoli primárního cílového parametru nebylo dosaženo.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti v studiích GEMINI 2 a 3 v týdnu 6 a týdnu 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
Studie GEMINI 2		
Klinická remise, týden 6		
Celkem	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Zvýšená klinická odpověď, týden 6		
Celkem	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Změna sérového CRP v týdnu 6 vůči výchozímu stavu, medián ($\mu\text{g/ml}$)		
Celkem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studie GEMINI 3		
Klinická remise, týden 6		
Celkem [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinická remise, týden 10		
Celkem	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Udržovaná klinická remise ^{#¶}		
Celkem	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Zvýšená klinická odpověď v týdnu 6		
Celkem [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]není statisticky významné[‡]sekundární cílový parametr, který se má sledovat jako explorační předem stanoveným postupem pro statistické testování[§]není statisticky významné, další cílové parametry proto nebyly statisticky testovány[¶]n = 157 pro placebo a n = 158 pro vedolizumab[#]Udržovaná klinická remise: klinická remise v týdnech 6 a 10[^]Výzkumný cílový parametr

Tabulka 7. Výsledky účinnosti v GEMINI 2 v týdnu 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. každé 8 týdnů n = 154	Vedolizumab i.v. každé 4 týdnů n = 154
Klinická remise	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Zvýšená klinická odpověď	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinická remise bez kortikosteroidů [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trvalá klinická remise [¶]	14 %	21 %	16 %

* Placebo skupina zahrnuje ty pacienty, kteří užívali vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 a byli randomizováni na užívání placeba od týdne 6 do týdne 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívací perorální kortikosteroidy při zahájení léčby, kteří vysadili kortikosteroidy počátkem týdne 6 a kteří byli v klinické remisi v týdnu 52. Počty pacientů byly n = 82 pro placebo, n = 82 pro vedolizumab každých 8 týdnů a n = 80 pro vedolizumab každé 4 týdnů.

[¶]Trvalá klinická remise: Klinická remise při ≥ 80 % návštěv během studie včetně konečné návštěvy (týden 52)

Výzkumné analýzy prověřovaly účinky souběžně podávaných kortikosteroidů a imunomodulátorů na indukci remise s vedolizumabem. Kombinovaná léčba, nejvýrazněji se souběžně podávanými kortikosteroidy, se ukázala jako účinnější při indukci remise Crohnovy choroby než vedolizumab samotný nebo se souběžně podávanými imunomodulátory, u nichž se ukázal menší rozdíl vůči placebu v míře remise. Míra klinické remise v GEMINI 2 v týdnu 6 byla 10 % (rozdíl vůči placebu 2 %, 95 % CI: -6, 10) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 14 %, 95 % CI: -1, 29) při souběžném podávání s kortikosteroidy. V GEMINI 3 v týdnu 6 a 10 byly příslušné míry klinické remise 18 % (rozdíl vůči placebu 3 %, 95 % CI: -7, 13) a 22 % (rozdíl vůči placebu 8 %, 95 % CI: -3, 19) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 11 %, 95 % CI: 2, 20), resp. 35 % (rozdíl vůči placebu 23 %, 95 % CI: 12, 33) při souběžném podávání s kortikosteroidy. Tyto účinky byly pozorovány bez ohledu na to, zda byly souběžně podávány imunomodulátory či nikoli.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. V GEMINI 2 přibližně polovina pacientů absolvovala neúspěšnou terapii antagonistou TNF α . Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 28 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 27 % užívajících vedolizumab každé 4 týdnů a 13 % užívajících placebo. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v 29 %, resp. 38 %, resp. 21 % případů a klinické remise bez kortikosteroidů bylo dosaženo v 24 %, resp. 16 %, resp. 0 % případů.

Pacienti, u nichž se v týdnu 6 v GEMINI 2 neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé 4 týdnů. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v týdnu 10 a týdnu 14 u větších podílů pacientů užívajících vedolizumab, 16 %, resp. 22 %, v porovnání s pacienty na placebo, 7 %, resp. 12 %. Mezi léčebnými skupinami v těchto časových bodech nebyl žádný klinicky významný rozdíl v klinické remisi. Analýzy klinické remise v týdnu 52 u pacientů, kteří byli non-respondéry v týdnu 6, ale dosáhli odpovědi v týdnu 10 nebo týdnu 14, ukazují, že pacienti s Crohnovou chorobou, kteří jsou non-respondéry, mohou získat prospěch z dávky vedolizumabu v týdnu 10.

Pacienti, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu vedolizumabem při léčbě každých 8 týdnů v GEMINI 2, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé 4 týdnů. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise u 23 % pacientů v týdnu 28 a u 32 % pacientů v týdnu 52.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi po používání vedolizumabu v týdnu 0 a 2 a následně byli randomizováni k léčbě placebem (týden 6 až 52) a došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdnů. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 46 % případů během 28 týdnů a ve 41 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené prodloužené studii byla pozorována klinická remise a klinická odpověď u pacientů po dobu až 196 týdnů.

Explorační analýza ukázala, že byla pozorována klinicky významná zlepšení pro skupiny s vedolizumabem každé 4 týdny a každých 8 týdnů v GEMINI 2, kdy zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo od výchozího stavu do týdne 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, v celkovém skóre IBDQ a dílčích škálách IBDQ pro střevní symptomy a systémovou funkci.

Crohnova choroba - vedolizumab pro subkutánní podání

Účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného vedolizumabu při léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre CDAI 220 až 450) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotící cílový parametr účinnosti v týdnu 52 (VISIBLE 2). Ve studii VISIBLE 2 měli zařazení pacienti (n = 644) neadekvátní odpověď, ztrátu odpovědi nebo netoleranci na 1 konvenční terapii, včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pacienti, u nichž došlo ke klinické odpovědi na otevřenou léčbu intravenózním vedolizumabem v týdnu 6, byli způsobilí k randomizaci. Pro hodnocení cílových parametrů v týdnu 52 bylo 409 (64 %) pacientů randomizováno a léčeno dvojitě zaslepeným způsobem (2:1), aby dostali každé 2 týdny subkutánní vedolizumab 108 mg (n = 275) nebo subkutánní placebo (n = 134).

Výchozí demografické údaje byly podobné ve skupinách pacientů s vedolizumabem a s placebem. Výchozí skóre CDAI bylo > 330 (závažná Crohnova choroba) asi u 41 % a \leq 330 (středně závažná Crohnova choroba) asi u 59 % z celkové studijní populace.

Počínaje týdnem 6 bylo u pacientů, u kterých došlo ke klinické odpovědi (definované jako \geq 70bodové snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu) a kteří dostávali kortikosteroidy, požadováno začít s režimem postupného snižování kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s klinickou remisí (skóre CDAI \leq 150) v týdnu 52. Sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů s lepší klinickou odpovědí (snížení o \geq 100 bodů u skóre CDAI oproti výchozímu stavu) v týdnu 52, podíl pacientů s remisí bez kortikosteroidů (pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří přestali kortikosteroidy užívat a byli v klinické remisi) v týdnu 52 a podíl pacientů, kteří dosud neužívali antagonisty TNF α , u nichž došlo ke klinické remisi (skóre CDAI \leq 150) v týdnu 52. Tabulka 8 ukazuje vyhodnocené výsledky prvního a druhého cílového parametru.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti studie VISIBLE 2 v týdnu 52

Cílový parametr*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 275	Odhad [‡] rozdílu v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo	P-hodnota [‡]
Klinická remise [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Lepší klinická odpověď [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remise bez kortikosteroidů ^{**}	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{**}
Klinická remise u pacientů doposud neléčených agonisty TNF α ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{**}

* Cílové parametry jsou prezentovány v pořadí, v němž byly prováděny testy v pevném pořadí za účelem kontroly chyby typu I o hodnotě 5 %.

[†] Skupina s placebem zahrnuje ty subjekty, které dostaly vedolizumab intravenózně v týdnu 0 a týdnu 2 a byly randomizovány k podávání placeba od týdne 6 do týdne 52.

[‡] Odhad rozdílu v léčbě a p-hodnota pro všechny cílové parametry je založen na Cochranově-Mantelově-Haenszelově metodě.

[§] Klinická remise: skóre CDAI \leq 150, v týdnu 52.

[#] Lepší klinická odpověď: \geq 100bodové snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu (týden 0), v týdnu 52.

^{**} Klinická remise bez kortikosteroidů: pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří ukončili užívání kortikosteroidů a byli v týdnu 52 v klinické remisi. Počet pacientů užívajících ve výchozím stavu perorální kortikosteroidy byl n = 44 pro placebo a n = 95 pro subkutánní vedolizumab.

^{††} Klinická remise (skóre CDAI \leq 150, v týdnu 52) u pacientů, kteří nebyli doposud léčeni antagonisty TNF α (n = 63 placebo; n = 107 subkutánní vedolizumab).

^{**} Nominální p-hodnota.

NS = není významné (p-hodnota podle oboustranného testu > 0,05)

Primární a sekundární cílové parametry byly analyzovány v podskupinách pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antagonisty TNF α (42 %; n = 170), pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNF α (51 %; n = 210), a pacientů, kteří již byli v minulosti vystaveni léčbě antagonisty TNF α , ale nezaznamenali neúčinnost léčby (7 %; n = 29). Výsledky studie u pacientů, kteří byli léčeni placebem a subkutánním vedolizumabem v těchto podskupinách, jsou uvedeny v tabulkách 9 a 10.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pacientů dosud neléčených antagonisty TNF α ve studii VISIBLE 2 v týdnu 52

Cílový parametr	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 107	Rozdíl v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinická remise	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Lepší klinická odpověď	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Remise bez kortikosteroidů ^{**}	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

^{**} Pacientů, kteří doposud nebyli léčeni antagonisty TNF α a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 22 pro placebo a n = 39 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u pacientů, u nichž selhala léčba antagonisty TNF α , ve studii VISIBLE 2 v týdnu 52

Cílový parametr	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 151	Rozdíl v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinická remise	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Lepší klinická odpověď	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Remise bez kortikosteroidů**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

** Pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNF α a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 20 pro placebo a n = 52 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

HRQOL byla vyhodnocena pomocí dotazníku IBDQ, což je specifický nástroj pro danou nemoc, a dotazníku EQ-5D (včetně EQ-5D VAS), což je obecný nástroj. Produktivita práce byla hodnocena pomocí skóre WPAI-CD. Pacienti léčení subkutánně podávaným vedolizumabem si udrželi zlepšení skóre IBDQ, EQ-5D a WPAI-CD v týdnu 52 ve vyšší míře než pacienti, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří dokončili studii VISIBLE 2, byli způsobilí k zařazení do pokračující otevřené prodlužovací studie, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé subkutánní léčby vedolizumabem u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vedolizumabem u 1 nebo více podskupin pediatrické populace s onemocněním ulcerózní kolitida a Crohnova choroba (pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vedolizumabu po jednorázové dávce a po vícenásobných dávkách byla studována u zdravých subjektů a u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

Absorpce

U pacientů, jimž bylo podáváno 300 mg intravenózního vedolizumabu jako 30minutová intravenózní infuze v týdnech 0 a 2, byla průměrná sérová koncentrace v nejnižším bodě křivky v týdnu 6 27,9 mikrogramů/ml (SD ± 15,51) u ulcerózní kolitidy a 26,8 mikrogramů/ml (SD ± 17,45) u Crohnovy choroby. Ve studiích s intravenózním vedolizumabem počínaje od týdne 6 pacienti dostávali 300 mg vedolizumabu intravenózně každých 8 týdnů nebo každé 4 týdny. U pacientů s ulcerózní kolitidou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 11,2 mikrogramů/ml (SD ± 7,24), resp. 38,3 mikrogramů/ml (SD ± 24,43). U pacientů s Crohnovou chorobou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 13,0 mikrogramů/ml (SD ± 9,08), resp. 34,8 mikrogramů/ml (SD ± 22,55).

Ve studiích u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, kteří dostávali subkutánní vedolizumab, počínaje od týdne 6, dostávali pacienti 108 mg subkutánního vedolizumabu každé 2 týdny. Průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky byly 35,8 mikrogramů/ml (SD ± 15,2) u pacientů s ulcerózní kolitidou a 31,4 mikrogramů/ml (SD ± 14,7) u pacientů s Crohnovou chorobou. Biologická dostupnost vedolizumabu po jedné subkutánně podané dávce 108 mg v poměru k jedné intravenózně podané dávce byla přibližně 75 %. Medián doby k dosažení maximální sérové koncentrace (t_{max}) byl 7 dnů (rozmezí od 3 do 14 dnů), a průměrná maximální sérová koncentrace (C_{max}) byla 15,4 mikrogramů/ml (SD ± 3,2).

Distribuce

Farmakokinetické analýzy populace ukazují, že distribuční objem vedolizumabu je přibližně 5 litrů. Vazba vedolizumabu na proteiny krevní plazmy nebyla hodnocena. Vedolizumab je terapeutická monoklonální protilátka a neočekává se, že se bude vázat na proteiny krevní plazmy.

Vedolizumab neprochází hematoencefalickou bariérou po intravenózním podání. Vedolizumab 450 mg podávaný intravenózně nebyl detekován v mozkomíšním moku u zdravých subjektů.

Eliminace

Farmakokinetické analýzy populace na základě intravenózních a subkutánních dat ukazují, že clearance vedolizumabu je přibližně 0,162 l/den (s lineární eliminační cestou) a sérový poločas činí 26 dnů. Přesná cesta eliminace vedolizumabu není známa. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že zatímco nízká hladina albuminu, vyšší tělesná hmotnost a předchozí léčba anti-TNF léčivými mohou zvýšit clearance vedolizumabu, význam těchto účinků se nepovažuje za klinicky důležitý.

Linearita

Vedolizumab vykazoval lineární farmakokinetiku v sérových koncentracích vyšších než 1 mikrogram/ml.

Zvláštní populace

U pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podle farmakokinetických analýz populace věk neovlivňuje clearance vedolizumabu. Nebyly prováděny žádné formální studie ohledně účinků poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku vedolizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dlouhodobé studie u zvířat pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu vedolizumabu nebyly provedeny, protože neexistují farmakologicky citlivé modely pro monoklonální protilátky. U farmakologicky citlivých druhů (opice rodu *Cynomolgus*) neexistoval důkaz o celulózní hyperplazii nebo systémové imunomodulaci, který by mohl být potenciálně spojován s onkogenezí ve 13- a 26týdenních toxikologických studiích. Navíc nebyly zjištěny žádné účinky vedolizumabu na rychlost proliferace nebo cytotoxicitu humánní nádorové buněčné linie exprimující integrin $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

S vedolizumabem nebyly prováděny žádné specifické studie fertility u zvířat. Ve studii toxicity s opakovanou dávkou u opic *Cynomolgus* nelze učinit žádný definitivní závěr ohledně samčích reprodukčních orgánů. S ohledem na chybějící vazbu vedolizumabu na samčí reprodukční tkáň u opic a mužskou u lidí a nedotčenou samčí plodnost pozorovanou u myši s knockoutem integrinu β_7 se neočekává, že bude vedolizumab ovlivňovat mužskou plodnost.

Podání vedolizumabu březím opicím *Cynomolgus* během většiny gestace nepřineslo žádný důkaz o teratogenitě, prenatalním nebo postnatalním vývoji u kojenců až do věku 6 měsíců. Nízké hladiny (< 300 mikrogramů/l) vedolizumabu byly detekovány post-partum ve 28. dni v mléku u 3 z 11 opic *Cynomolgus* dostávajících 100 mg/kg vedolizumabu podávaných každé 2 týdny a nebyly zjištěny u žádných zvířat, která dostávala 10 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citrónové
Dihydrát natrium-citrátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Pokud to je zapotřebí, je možno nechat jednu předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero mimo chladničku chráněné před světlem při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až 7 dnů. Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero nepoužívejte, pokud zůstaly mimo chladničku po dobu delší 7 dnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok ve skleněné injekční stříkačce typu 1 o objemu 1 ml s pevnou tenkostěnnou 1,27cm jehlou o velikosti 27. Injekční stříkačka má pryžový kryt jehly uzavřený v plastovém pouzdře a pryžovou zarážku.

Subkutánní vedolizumab v předplněné injekční stříkačce je jednodávkový jednorázový systém podávání léků s ručním způsobem aplikace injekce. Každá předplněná injekční stříkačka je vybavena bezpečnostním zařízením, které se po aktivaci vysune a uzamkne chránič jehly, jakmile je dokončena aplikace injekce.

Balení obsahuje 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky a vícečetné balení 6 (6 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček.

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok v předplněném peru ve skleněné injekční stříkačce typu 1 o objemu 1 ml s pevnou tenkostěnnou 1,27cm jehlou o velikosti 27. Injekční stříkačka má pryžový kryt jehly uzavřený v plastovém pouzdře a pryžovou zarážku.

Předplněné pero se subkutánním vedolizumabem je jednodávkový jednorázový systém podávání léku s mechanickým způsobem aplikace injekce. Každé předplněné pero je vybaveno automatickým krytem jehly, který se vysune a uzamkne jehlu, jakmile dojde k vyjmutí pera z místa aplikace.

Balení obsahuje 1 nebo 2 předplněná pera a vícečetné balení 6 (6 balení po 1) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera z chladničky počkejte 30 minut, aby roztok mohl dosáhnout pokojové teploty.

Chraňte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero před přímým slunečním světlem.

Chraňte před mrazem. Pokud došlo ke zmražení, nepoužívejte.

Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda v něm nejsou částičky a zda nedošlo ke změně zbarvení. Roztok musí být bezbarvý až žlutý. Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero nepoužívejte, pokud jsou v nich viditelné částičky nebo došlo ke změně zbarvení.

Každá předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/14/923/002: 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/923/003: 2 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/923/004 vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/14/923/005: 1 předplněné pero
EU/1/14/923/006: 2 předplněná pera
EU/1/14/923/007 vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných per

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

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

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (300 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg.
Po rekonstituci jeden ml obsahuje vedolizumabum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid polysorbát 80

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Označení na injekční lahvičce (300 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

vedolizumabum

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

300 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA (S „BLUE BOX“) – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA (108 mg)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka
2 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (S „BLUE BOX“) (108 mg)
(6x1 PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. **Další informace viz příbalová informace.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/004 (6x1 předplněná injekční stříkačka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PROSTŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) – PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (108 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/004 (6x1 předplněná injekční stříkačka)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU NEBO STRIPECH
KRYCÍ FÓLIE (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA) (108 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
vedolizumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S (ve formě loga společnosti Takeda)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pouze pro jednorázové použití.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE (108 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Entyvio 108 mg injekce
vedolizumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,68 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA (S „BLUE BOX“) – PŘEDPLNĚNÉ PERO (108 mg)
(KROMĚ VÍCEČETNÉHO BALENÍ)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru
vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. **Další informace viz příbalová informace.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněné pero
2 předplněná pera

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉ BALENÍ (S „BLUE BOX“) (108 mg)
(6x1 PŘEDPLNĚNÉ PERO)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru
vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. **Další informace viz příbalová informace.**

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných per

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ SKLADOVACÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/007 (6x1 předplněné pero)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – OKEM ČITELNÉ ÚDAJE

PC
SN
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
PROSTŘEDNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“) – PŘEDPLNĚNÉ
PERO (108 mg)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru
vedolizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 přeplněné pero

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze pro jedno použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

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

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/923/007 (6x1 předplněné pero)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE (PŘEDPLNĚNÉ PERO) (108 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru
vedolizumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S (ve formě loga společnosti Takeda)

3. POUŽITELNOSTI

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pouze pro jednorázové použití.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA PERU (108 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Entyvio 108 mg injekce
vedolizumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,68 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok vedolizumabum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Entyvio a k čemu se používá

Co je přípravek Entyvio

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Entyvio je vedolizumab. Vedolizumab patří do skupiny biologických léčivých přípravků, které se nazývají monoklonální protilátky (MAbs).

Jak přípravek Entyvio účinkuje

Přípravek Entyvio blokuje protein na povrchu bílých krvinek, který způsobuje zánět při onemocnění ulcerózní kolitidou, Crohnovou chorobou a pouchitidou. Tím se zmenšuje rozsah zánětu.

K čemu se přípravek Entyvio používá

Přípravek Entyvio se používá k léčbě známek a příznaků u dospělých s:

- středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou,
- středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou,
- středně těžkou až těžkou aktivní chronickou pouchitidou.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je onemocnění, které způsobuje zánět tlustého střeva. Pokud budete trpět ulcerózní kolitidou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je onemocnění, které způsobuje zánět zažívacího ústrojí. Pokud budete trpět Crohnovou chorobou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

Pouchitida

Pouchitida je zánět sliznice vaku vytvořeného při operaci za účelem léčby ulcerózní kolitidy. Pokud máte pouchitidu, mohou Vám být nejprve podávána antibiotika. Pokud na antibiotika nebudete dostatečně pozitivně reagovat, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

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

Neužívejte přípravek Entyvio

- jestliže jste alergický(á) na vedolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte aktivní závažnou infekcí, například TBC (tuberkulózou), otravou krve, silným průjmem nebo zvracením (gastroenteritidou) nebo infekcí nervové soustavy.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Entyvio se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Při prvním podání tohoto přípravku, během léčby a rovněž mezi dávkami **informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru:**

- jestliže zaznamenáte rozmazané vidění, ztrátu vidění nebo dvojitě vidění, budete mít obtíže s mluvou, budete pociťovat slabost v rukou či nohou, dojde ke změně vaší chůze nebo budete mít problémy s udržením rovnováhy, zaznamenáte přetrvávající necitlivost, snížené smyslové vnímání nebo ztrátu smyslového vnímání, ztrátu paměti či zmatenost. Toto vše mohou být příznaky **závažného a potenciálně smrtelného mozkového onemocnění**, známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (**PML**).
- jestliže máte **infekci**, nebo si myslíte, že můžete infekci mít; k příznakům patří zimnice, třesavka, přetrvávající kašel nebo vysoká horečka. Některé infekce se mohou změnit na závažné a případně i život ohrožující, pokud se neléčí.
- jestliže máte známky **alergické reakce nebo jiné reakce na infuzi**, jako jsou sípání, dechové obtíže, kopřivka, svědění, otoky nebo závratě. Ty se mohou vyskytnout během infuze nebo po ní. Podrobnější informace viz infuze a alergické reakce v bodě 4.
- jestliže podstoupíte jakékoli **očkování**, nebo jste nedávno byl(a) očkován(a). Přípravek Entyvio může ovlivnit, jak budete na očkování reagovat.
- jestliže máte nádorové onemocnění, oznamte to svému lékaři. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Entyvio dále užívat.
- jestliže nepocítíte zlepšení, protože může trvat až 14 týdnů, než vedolizumab začne působit u některých pacientů s velmi aktivní Crohnovou chorobou.

Děti a dospívající

Přípravek Entyvio se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let) z důvodu nedostatku informací o použití tohoto léku v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Entyvio

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Přípravek Entyvio nemá být podáván s jinými biologickými léky, které potlačují imunitní systém, protože účinek těchto kombinací není znám.

Informujte svého lékaře, pokud jste již dříve užíval(a):

- natalizumab (lék na roztroušenou sklerózu) nebo
- rituximab (lék na určité typy nádorových onemocnění a revmatoidní artritidu).

Váš lékař rozhodne, zde je možné Vám přípravek Entyvio podat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Účinky přípravku Entyvio u těhotných žen nejsou známy. Proto se tento lék nedoporučuje k použití v těhotenství. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, jestli přínos pro Vás jasně převyšuje potenciální riziko pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, upozorňujeme Vás, že během užívání přípravku Entyvio nesmíte otěhotnět. Během léčby a nejméně po 4,5 měsíce po poslední léčbě používejte vhodnou antikoncepci.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Přípravek Entyvio přechází do mateřského mléka. Není dostatek informací o tom, jaký vliv to může mít na Vaše dítě a tvorbu mateřského mléka. Musí být rozhodnuto, zda přestanete kojit nebo ukončíte léčbu přípravkem Entyvio s přihlédnutím k přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento lék má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat přístroje nebo stroje. Po podání přípravku Entyvio malý počet pacientů cítil závratě. Pokud se u Vás závratě objeví, neřid'te a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. Jak se přípravek Entyvio používá

Kolik přípravku Entyvio Vám bude podáno

Léčba přípravkem Entyvio je stejná pro ulcerózní kolitidu, Crohnovu chorobu i pouchitidu.

Doporučená dávka je 300 mg přípravku Entyvio podávaná následujícím způsobem (viz tabulka níže):

Číslo léčby (infuze)	Načasování léčby (infuze)
Léčba 1	týden 0
Léčba 2	2 týdny po léčbě 1
Léčba 3	6 týdnů po léčbě 1
Další léčby	každých 8 týdnů

Váš lékař se může rozhodnout změnit tento léčebný plán v závislosti na tom, jak dobře na Vás přípravek Entyvio působí.

- Infuzi Vám podá lékař nebo zdravotní sestra kapací infuzí do 1 z žil na ruce (intravenózní infuze) přibližně po dobu 30 minut.
- U prvních 2 infuzí Vás bude lékař nebo zdravotní sestra pečlivě sledovat během vlastní infuze a přibližně 2 hodiny poté, co infuzi dokončíte. U všech následných infuzí (po prvních 2) budete sledován(a) během infuze a přibližně 1 hodinu poté, co infuzi dokončíte.

Jestliže jste zapomněl(a), nebo zmeškal(a) infuzi přípravku Entyvio

Pokud jste zapomněl(a) na návštěvu ordinace pro podání infuze nebo ji zmeškal(a), co nejdříve si dohodněte nový termín.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Entyvio

Nepřestávejte používat přípravek Entyvio, bez toho, že si nejprve pohovoříte se svým lékařem.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

Ihned informujte svého lékaře, pokud si všimnete kteréhokoliv z následujících nežádoucích účinků:

- alergické reakce (mohou se objevit až u 1 osoby ze 100) - k příznakům patří: sípání nebo dýchací obtíže, kopřivka, svědění kůže, otok, pocit na zvracení, bolest v místě aplikace infuze, zarudnutí kůže a
- infekce (mohou se objevit až u 1 osoby z 10) - k příznakům patří: zimnice nebo třesavka, vysoká horečka nebo vyrážka

Jiné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře **co nejdříve**, pokud by se u Vás objevil kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nachlazení,
- bolest kloubů,
- bolest hlavy

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

- pneumonie (zápal plic)
- infekce tlustého střeva způsobená bakterií *Clostridium difficile*
- horečka
- infekce hrudníku
- únava
- kašel
- nachlazení (chřipka)
- bolest zad
- bolest hrdla
- infekce vedlejších nosních dutin
- svědění/svědění
- vyrážka a zarudnutí
- bolest v končetinách
- svalové křeče
- svalová slabost
- infekce hrdla
- střevní chřipka
- infekce konečníku
- bolesti v konečníku
- tvrdá stolice
- nafouklé břicho
- plynatost
- vysoký krevní tlak
- brnění nebo mravenčení
- pálení žáhy
- hemoroidy
- ucpaný nos
- ekzém
- noční poty
- akné (pupínky)
- krvácení z konečníku

- nepříjemné pocity na hrudi
- pásový opar (herpes zoster)

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

- zarudnutí a citlivost vlasových váčků
- kvasinková infekce hrdla a ústní dutiny
- poševní infekce
- rozmazané vidění (ztráta ostrosti zraku)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- náhlá závažná alergická reakce, která může způsobit dýchací obtíže, otok, rychlý srdeční tep, pocení, pokles krevního tlaku, závratě, ztrátu vědomí a kolaps (anafylaktická reakce a anafylaktický šok)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- plicní onemocnění způsobující dušnost (intersticiální plicní onemocnění)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Entyvio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek Entyvio Vám podá lékař nebo zdravotní sestra a pacienti by neměli potřebovat přípravek Entyvio uchovávat nebo s ním manipulovat.

Přípravek Entyvio je určen pouze k jednorázovému použití.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný a naředěný roztok: Okamžitě jej použijte. Pokud to není možné, rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce lze uchovávat po dobu až 8 hodin při teplotě 2 °C-8 °C. Naředěný roztok v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) lze uchovávat až 12 hodin při pokojové teplotě do 25 °C, nebo až 24 hodin v chladničce (2 °C-8 °C), nebo až 12 hodin při pokojové teplotě a v chladničce po dobu celkem 24 hodin. Doba uchovávání 24 hodin může zahrnovat až 8 hodin uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce při teplotě 2 °C-8 °C a až 12 hodin uchovávání naředěného roztoku v infuzním vaku při teplotě 20 °C-25 °C, avšak po zbytek této doby uchovávání 24 hodin musí být infuzní vak uložen v chladničce (2 °C-8 °C). Doba, po kterou byl rekonstituovaný roztok uchováván v injekční lahvičce, je nutno odečíst od doby, po kterou lze roztok uchovávat v infuzním vaku.

Chraňte před mrazem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete v roztoku jakýchkoli cizích částic nebo nežádoucího zabarvení (roztok musí být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až světle žlutý).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entyvio obsahuje

Léčivou látkou je vedolizumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, sacharóza a polysorbát 80.

Jak přípravek Entyvio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Entyvio je bílý až téměř bílý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dodávaný ve skleněné injekční lahvičce s gumovou zátkou a plastovým uzávěrem.

Jedno balení přípravku Entyvio obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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 21 419070
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Tato příbalová informace je k dispozici ve formátech vhodných pro nevidomé pacienty nebo slabozraké pacienty a lze si ji vyžádat od příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

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

Návod na rekonstituci a infuzi

1. Při přípravě roztoku Entyvio k intravenózní infuzi použijte aseptický postup.
2. Odstraňte odlamovací uzávěr z injekční lahvičky a otřete ji alkoholovým tampónem. Rekonstituujte vedolizumab za použití 4,8 ml sterilní vody pro injekci při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) pomocí injekční stříkačky s jehlou o velikosti 21-25.
3. Zasuňte jehlu do injekční lahvičky středem zátky a nasměrujte proud kapaliny na stěnu injekční lahvičky, aby se zabránilo nadměrnému pění.
4. Jemně protácejte injekční lahvičku nejméně 15 sekund. Neprotřepávejte intenzivně ani neobracejte dnem vzhůru.
5. Nechte injekční lahvičku stát v klidu až 20 minut při pokojové teplotě (20 °C-25 °C), aby mohla proběhnout rekonstituce a usadit se jakákoli pěna, injekční lahvičku lze otáčet a zkontrolovat během této doby, zda došlo k rozpuštění. Pokud se obsah zcela nerozpustí po 20 minutách a nechte dalších 10 minut na rozpuštění.
6. Před naředěním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, jestli v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k nežádoucímu zabarvení. Roztok má být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Rekonstituovaný roztok s necharakteristickým zabarvením nebo obsahující částice nesmí být podán.
7. Po rozpuštění obraťte jemně injekční lahvičku třikrát dnem vzhůru.
8. Ihned natáhněte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio injekční stříkačkou s jehlou o velikosti 21-25.
9. Přidejte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio do 250 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemně míchejte infuzním vakem (před přidáním přípravku Entyvio se nemusí 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odebrat z infuzního vaku). Do připraveného infuzního roztoku přípravku nebo intravenózního infuzního setu nepřidávejte jiné léčivé přípravky. Infuzní roztok podávejte po dobu 30 minut.

Po rekonstituci je nutné infuzní roztok použít co nejdříve

	Podmínky uchování	
	Chladnička (2 °C -8 °C)	20 °C–25 °C
Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce	8 hodin	Neuchovávat ¹
Náředěný roztok v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	24 hodin ^{2,3}	12 hodin ²

¹ Rekonstituci lze provádět po dobu maximálně 30 minut.

² Předpokladem pro tuto dobu je, že rekonstituovaný roztok je ihned naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a uchováván pouze v infuzním vaku. Od doby, po kterou může být roztok uchováván v infuzním vaku, je třeba odečíst dobu, po kterou byl rekonstituovaný roztok uchováván v injekční lahvičce.

³ Tato doba může zahrnovat až 12 hodin při teplotě 20 °C-25 °C.

Chraňte před mrazem. Neuchovávejte nespotřebovanou část rekonstituovaného roztoku nebo infuzního roztoku pro opakované použití.

Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce vedolizumabum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Entyvio a k čemu se používá

Co je přípravek Entyvio

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Entyvio je vedolizumab. Vedolizumab patří do skupiny biologických léčivých přípravků, které se nazývají monoklonální protilátky (MAbs).

Jak přípravek Entyvio účinkuje

Přípravek Entyvio blokuje protein na povrchu bílých krvinek, který způsobuje zánět při onemocnění ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Tím se zmenšuje rozsah zánětu.

K čemu se přípravek Entyvio používá

Přípravek Entyvio se používá k léčbě známek a příznaků u dospělých s:

- středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou,
- středně těžkou a těžkou aktivní Crohnovou chorobou.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je onemocnění, které způsobuje zánět tlustého střeva. Pokud budete trpět ulcerózní kolitidou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je onemocnění, které způsobuje zánět zažívacího ústrojí. Pokud budete trpět Crohnovou chorobou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

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

Přípravek Entyvio nepoužívejte

- jestliže jste alergický(á) na vedolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte aktivní závažnou infekcí, například TBC (tuberkulózou), otravou krve, silným průjmem nebo zvracením (gastroenteritidou), infekcí nervové soustavy.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Entyvio se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Při prvním použití tohoto přípravku, během léčby a rovněž mezi dávkami **informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:**

- jestliže zaznamenáte rozmazané vidění, ztrátu vidění nebo dvojitě vidění, budete mít obtíže s mluvou, budete pociťovat slabost v rukou či nohou, dojde ke změně vaší chůze nebo budete mít problémy s udržení rovnováhy, zaznamenáte přetrvávající necitlivost, snížené smyslové vnímání nebo ztrátu smyslového vnímání, ztrátu paměti či zmatenost. Toto vše mohou být příznaky **závažného a potenciálně smrtelného mozkového onemocnění**, známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (**PML**).
- jestliže máte **infekci**, nebo si myslíte, že můžete infekci mít; k příznakům patří zimnice, třesavka, přetrvávající kašel nebo vysoká horečka. Některé infekce se mohou změnit na závažné a případně i život ohrožující, pokud se neléčí.
- jestliže máte známky **alergické reakce**, jako jsou sípání, dechové obtíže, kopřivka, svědění, otoky nebo závratě. Podrobnější informace viz alergické reakce v bodě 4.
- jestliže podstoupíte jakékoli **očkování**, nebo jste nedávno byl(a) očkován(a). Přípravek Entyvio může ovlivnit, jak budete na očkování reagovat.
- jestliže máte nádorové onemocnění, oznamte to svému lékaři. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Entyvio dále užívat.
- jestliže nepocítíte zlepšení, protože může trvat až 14 týdnů, než vedolizumab začne působit u některých pacientů s velmi aktivní Crohnovou chorobou.

Děti a dospívající

Přípravek Entyvio se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let) z důvodu nedostatku informací o použití tohoto léku v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Entyvio

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Přípravek Entyvio nemá být podáván s jinými biologickými léky, které potlačují imunitní systém, protože účinek těchto kombinací není znám.

Informujte svého lékaře, pokud jste již dříve užíval(a):

- natalizumab (lék na roztroušenou sklerózu) nebo
- rituximab (lék na určité typy nádorových onemocnění a revmatoidní artritidu).

Váš lékař rozhodne, zde je možné Vám přípravek Entyvio podat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Účinky přípravku Entyvio u těhotných žen nejsou známy. Proto se tento lék nedoporučuje k použití v těhotenství. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, zda přínos pro Vás jasně převyšuje potenciální riziko pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, upozorňujeme Vás, že během užívání přípravku Entyvio nesmíte otěhotnět. Během léčby a nejméně po 4,5 měsíce po poslední léčbě používejte vhodnou antikoncepci.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Přípravek Entyvio přechází do mateřského mléka. Není dostatek informací o tom, jaký vliv to může mít na Vaše dítě a tvorbu mateřského mléka. Musí být rozhodnuto, zda máte přerušit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Entyvio s přihlédnutím k přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento lék má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat přístroje nebo stroje. Po podání přípravku Entyvio malý počet pacientů cítil závratě. Pokud se u Vás závratě objeví, neřid'te a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Entyvio 108 mg injekční roztok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Entyvio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vy nebo Váš pečovatel budete proškoleni, jak používat injekce pod kůži (podkožní injekce) přípravku Entyvio.

Kolik přípravku Entyvio Vám bude podáno

Léčba přípravkem Entyvio je stejná pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu.

Doporučená dávka je 108 mg přípravku Entyvio podávaná podkožní injekcí každé 2 týdny.

- Na začátku léčby Vám lékař podá počáteční dávky přípravku Entyvio prostřednictvím infuze do žíly na paži (nitrožilní infuze) po dobu asi 30 minut.
- Po alespoň 2 nitrožilních infuzích můžete začít dostávat přípravek Entyvio podkožní injekce. První podkožní injekce se podává v době další plánované nitrožilní infuze a potom každé 2 týdny.

Podávání injekcí přípravku Entyvio

Podkožní injekce si můžete po zaškolení aplikovat sám(sama) nebo to může provést pečující osoba. Pokyny jsou uvedeny na konci těchto informací.

Jestliže jste zapomněl(a) použít nebo zmeškal(a) injekci přípravku Entyvio

Pokud jste zapomněl(a) nebo zmeškal(a) injekci, aplikujte si následující dávku co nejdříve a potom každé 2 týdny.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Entyvio

Nepřestávejte používat přípravek Entyvio bez toho, že si nejprve pohovoříte se svým lékařem.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

Ihned informujte svého lékaře, jestliže si všimnete kteréhokoliv z následujících nežádoucích účinků:

- alergické reakce (mohou se objevit až u 1 osoby ze 100) – k příznakům patří: sípání nebo dýchací obtíže, kopřivka, svědění kůže, otok, pocit na zvracení, zarudnutí kůže
- infekce (může se objevit až u 1 osoby z 10) – k příznakům patří: zimnice nebo třesavka, vysoká horečka nebo vyrážka

Jiné nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře **co nejdříve**, pokud by se u Vás objevil kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nachlazení,
- bolest kloubů,
- bolest hlavy

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

- pneumonie (zápal plic)
- infekce tlustého střeva způsobená bakterií *Clostridium difficile*
- horečka
- infekce hrudníku
- únava
- kašel
- nachlazení (chřipka)
- bolest zad
- bolest hrdla
- infekce vedlejších nosních dutin
- svědění/svědivost
- vyrážka a zarudnutí
- bolest v končetinách
- svalové křeče
- svalová slabost
- infekce hrdla
- střevní chřipka
- infekce konečníku
- bolesti v konečníku
- tvrdá stolice
- nafouklé břicho
- plynatost
- vysoký krevní tlak
- brnění nebo mravenčení
- pálení žáhy

- hemoroidy
- ucpaný nos
- ekzém
- noční poty
- akné (pupínky)
- reakce v místě aplikace (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění)
- pásový opar (herpes zoster)

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

- zarudnutí a citlivost vlasových váčků
- kvasinková infekce hrdla a ústní dutiny
- poševní infekce
- rozmazané vidění (ztráta ostrosti zraku)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- náhlá závažná alergická reakce, která může způsobit dýchací obtíže, otok, rychlý srdeční tep, pocení, pokles krevního tlaku, závratě, ztrátu vědomí a kolaps (anafylaktická reakce a anafylaktický šok)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- plicní onemocnění způsobující dušnost (intersticiální plicní onemocnění)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Entyvio uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Přípravek Entyvio je určen pouze k jednorázovému použití.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud je to zapotřebí, je možno nechat jednu předplněnou injekční stříkačku chráněnou před světlem mimo chladničku při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 7 dnů. Pokud zůstane mimo chladničku po dobu delší než 7 dnů, předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte.
- Chraňte před mrazem. Chraňte před přímým slunečním světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete v roztoku jakýchkoli cizích částic nebo nežádoucího zabarvení (má být bezbarvý až žlutý).
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entyvio obsahuje

- **Léčivou látkou** je vedolizumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg.
- **Dalšími složkami** jsou monohydrát kyseliny citrónové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Entyvio vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Entyvio je bezbarvý až žlutý injekční roztok dodávaný ve skleněné předplněné injekční stříkačce s bezpečnostním mechanismem pro jehlu, který se po ukončení podávání injekce aktivuje, vysune a uzamkne chránič jehly. Injekční stříkačka má pryžový kryt jehly uložený v plastovém krytu a pryžovou stopku.
- Přípravek Entyvio se dodává v krabičce obsahující 1 předplněnou injekční stříkačku nebo 2 předplněné injekční stříkačky a ve vícečetném balení obsahujícím 6 (6x1) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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 21419070
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Tato příbalová informace je k dispozici ve formátech vhodných pro nevidomé pacienty nebo slabozraké pacienty a lze si ji vyžádat od příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

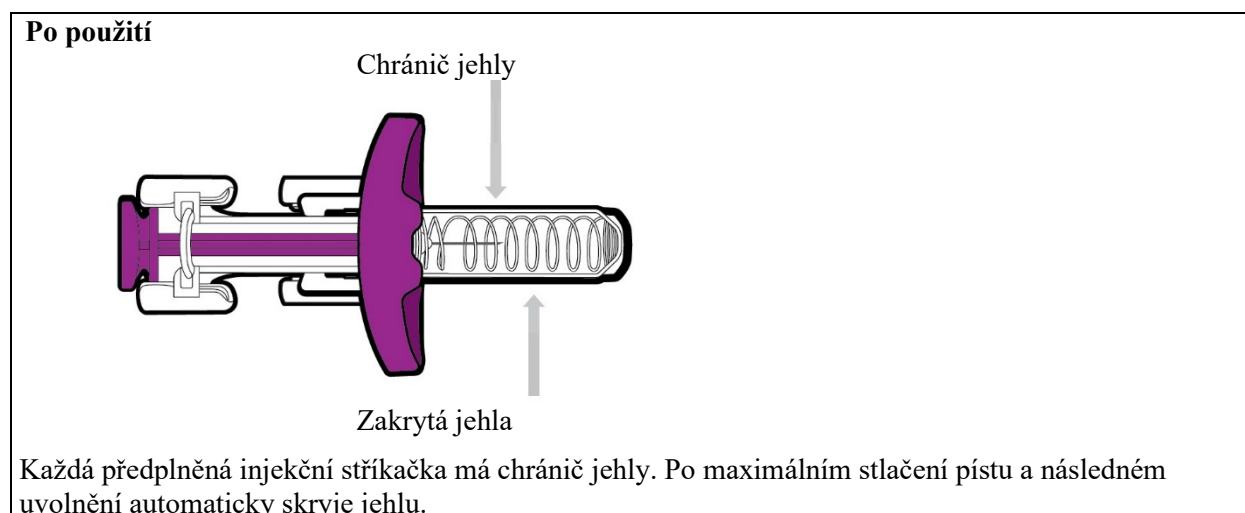
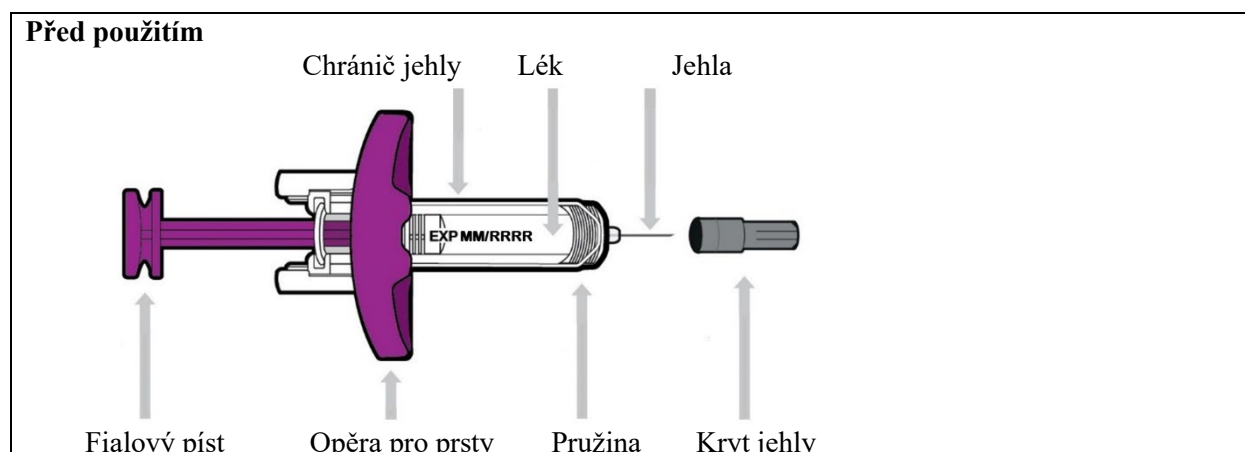
Sledovatelnost

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

Návod k použití:

Před aplikací injekce si přečtěte tyto pokyny a řiďte se jimi. Před prvním použitím Vám lékař, zdravotní sestra nebo lékárník ukáže, jak máte předplněnou injekční stříkačku Entyvio používat.

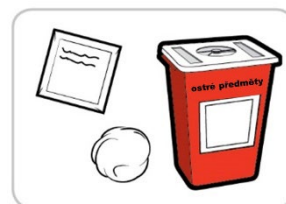
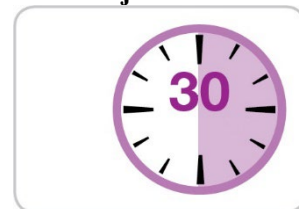
Předplněná injekční stříkačka Entyvio pro jedno použití



1) Na čistý a rovný povrch si položte vše, co budete k injekci potřebovat

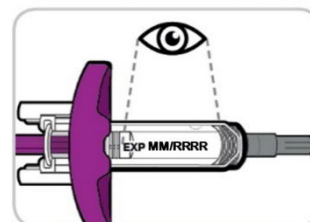
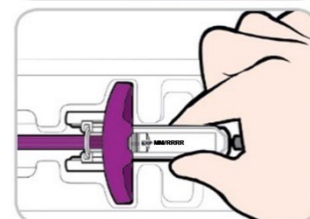
- Z chladničky vyjměte krabičku s předplněnou injekční stříkačkou.
 - Otevíráte-li krabičku poprvé, přesvědčte se, zda je krabička řádně zapečetěná. Pokud na krabičce chybí nebo je porušené zapečetění, předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) **nepoužívejte**.
 - Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP) na krabičce. Pokud již datum použitelnosti uplynulo, předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**.
 - Vyjměte z krabičky jednu předplněnou injekční stříkačku. Všechny ostatní předplněné injekční stříkačky uchovávejte v krabičce v chladničce.
- Počkejte **30 minut**, až předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty.
 - Předplněnou injekční stříkačku žádným způsobem **neohřívejte**.
 - **Nenechávejte** ji ležet na přímém slunci.
 - **Nevydávejte** předplněnou injekční stříkačku z podnosu, dokud nejste připraveni k aplikaci injekce.
- Budete také potřebovat:
 - Alkoholový tampón
 - Vatový tampón nebo gázu
 - Nádobu na likvidaci ostrých předmětů

Počkejte 30 minut



2) Otevřete a zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku

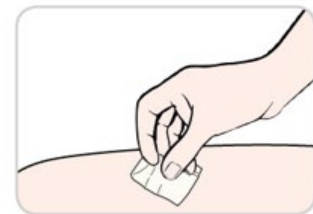
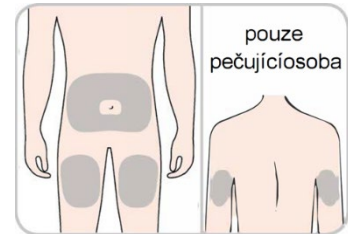
- Umyjte si ruce.
- Strhněte papír z podnosu a zvedněte předplněnou injekční stříkačku uchopením za její tělo.
 - **Nedotýkejte se** fialového pístu ani jej nepoužívejte ke zvednutí předplněné injekční stříkačky.
 - **Nesundávejte** kryt jehly, dokud nejste připraveni k aplikaci injekce.
- Zkontrolujte, zda předplněná injekční stříkačka není poškozená.
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku v případě, že je kterákoliv její část poškozená.
- Zkontrolujte datum použitelnosti na předplněné injekční stříkačce.
 - Pokud datum použitelnosti na předplněné injekční stříkačce již uplynulo, **nepoužívejte** ji.
- Zkontrolujte lék. Měl by být bezbarvý až žlutý.
 - Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud je lék zakalený nebo v něm plavou částičky.



- V injekční stříkačce můžete uvidět vzduchové bubliny, To je normální.
 - **Nepokoušejte** se vzduchové bubliny z předplněné injekční stříkačky odstranit.
 - **Neprotřepávejte.**

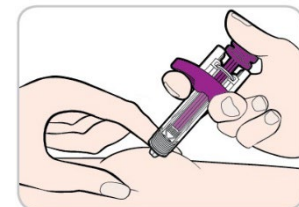
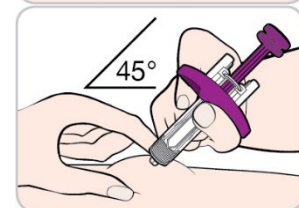
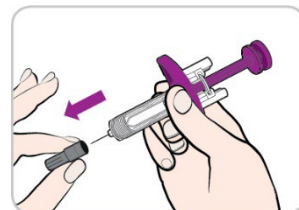
3) Připravte si místo aplikace injekce

- **Vyberte si místo aplikace** na holé pokožce, vyberte 1 z následujících:
 - Přední strana stehna nebo
 - Břicho kromě oblasti 5 cm kolem pupku nebo
 - Zadní horní strana paže (pouze pokud injekci aplikuje pečující osoba)
- Pro každou injekci použijte vždy nové místo aplikace nebo jiné místo v rámci téže oblasti.
 - Injekci **neaplikujte** do mateřských znamének, jizev, podlitin nebo do pokožky, která je bolestivá, zatvrdlá, zarudlá nebo poškozená.
- Zvolené místo otřete alkoholovým tampónem. Nechejte pokožku oschnout.
 - Před aplikováním injekce se této oblasti již **nedotýkejte.**



4) Aplikujte injekci přípravku Entyvio

- Sejměte rovně kryt jehly.
 - **Nedotýkejte se** fialového pístu ani za něj netahejte.
 - Na jehle můžete vidět kapku tekutiny. To je normální.
 - **Nedotýkejte se** jehly, ani na ni nenasazujte zpět kryt.
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, která upadla.
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku s ohnutou nebo zlomenou jehlou.
- Kryt vyhod'te.
- Jednou rukou držte předplněnou injekční stříkačku a druhou rukou stiskněte pokožku v místě aplikace.
 - Pokožku držte stisknutou, dokud nedokončíte aplikaci injekce.
- Pod úhlem asi **45 stupňů** vpíchněte celou jehlu do stisknuté pokožky.
- **Stlačte píst, co nejvíc to jde**, abyste aplikoval(a) veškerý lék.
 - Píst držte stisknutý a jehlu vytáhněte z pokožky.
- **Sejměte palec z pístu**, ochranný kryt jehlu skryje.
- V místě aplikace se může objevit male množství krve. Pokud k tomu dojde, přitiskněte na pokožku vatový tampon nebo gázu.



5) Použitý materiál vyhod'te

- Použitou předplněnou injekční stříkačku ihned po použití vyhod'te do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.
 - Nádoby na ostré předměty zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- Ostatní materiál je možno vyhodit do běžného domácího odpadu.



Příbalová informace: informace pro pacienta

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru vedolizumabum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Entyvio a k čemu se používá

Co je přípravek Entyvio

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Entyvio je vedolizumab. Vedolizumab patří do skupiny biologických léčivých přípravků, které se nazývají monoklonální protilátky (MAbs).

Jak přípravek Entyvio účinkuje

Přípravek Entyvio blokuje protein na povrchu bílých krvinek, který způsobuje zánět při onemocnění ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Tím se rozsah zánětu zmenšuje.

K čemu se přípravek Entyvio používá

Přípravek Entyvio se používá k léčbě známek a příznaků u dospělých s:

- středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou,
- středně těžkou a těžkou aktivní Crohnovou chorobou.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je onemocnění, které způsobuje zánět tlustého střeva. Pokud budete trpět ulcerózní kolitidou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je onemocnění, které způsobuje zánět zažívacího ústrojí. Pokud budete trpět Crohnovou chorobou, budete nejprve dostávat jiné léky. Pokud na tuto léčbu nebudete dostatečně pozitivně odpovídat nebo tyto léky nebudete snášet, ošetřující lékař Vám může podat přípravek Entyvio, aby se snížil výskyt známek a příznaků choroby.

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

Přípravek Entyvio nepoužívejte

- jestliže jste alergický(á) na vedolizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte aktivní závažnou infekcí, například TBC (tuberkulózou), otravou krve, silným průjmem nebo zvracením (gastroenteritidou), infekcí nervové soustavy.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Entyvio se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Při prvním podání tohoto přípravku, během léčby a rovněž mezi dávkami **informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:**

- jestliže zaznamenáte rozmazané vidění, ztrátu vidění nebo dvojitě vidění, budete mít obtíže s mluvou, budete pociťovat slabost v ruce či nohu, dojde ke změně vaší chůze nebo budete mít problémy s udržení rovnováhy, zaznamenáte přetrvávající necitlivost, snížené smyslové vnímání nebo ztrátu smyslového vnímání, ztrátu paměti či zmatenost. Toto vše mohou být příznaky **závažného a potenciálně smrtelného mozkového onemocnění**, známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (**PML**).
- jestliže máte **infekci**, nebo si myslíte, že můžete infekci mít, k příznakům patří zimnice, třesavka, přetrvávající kašel nebo vysoká horečka. Některé infekce se mohou změnit na závažné a případně i život ohrožující, pokud se neléčí.
- jestliže máte známky **alergické reakce**, jako jsou sípání, dechové obtíže, kopřivka, svědění, otoky nebo závratě. Podrobnější informace viz infuze a alergické reakce v bodě 4.
- jestliže podstoupíte jakékoli **očkování**, nebo jste nedávno byl(a) očkován(a). Přípravek Entyvio může ovlivnit, jak budete na očkování reagovat.
- jestliže máte nádorové onemocnění, oznamte to svému lékaři. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Entyvio dále užívat.
- jestliže nepocítíte zlepšení, protože může trvat až 14 týdnů, než vedolizumab začne působit u některých pacientů s velmi aktivní Crohnovou chorobou.

Děti a dospívající

Přípravek Entyvio se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících (ve věku do 18 let) z důvodu nedostatku informací o použití tohoto léku v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Entyvio

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- Přípravek Entyvio nemá být podáván s jinými biologickými léky, které potlačují imunitní systém, protože účinek těchto kombinací není znám.

Informujte svého lékaře, pokud jste již dříve užíval(a):

- natalizumab (lék na roztroušenou sklerózu) nebo
- rituximab (lék na určité typy nádorových onemocnění a revmatoidní artritidu), informujte o tom svého lékaře, který rozhodne, zde je možné Vám přípravek Entyvio podat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Účinky přípravku Entyvio u těhotných žen nejsou známy. Proto se tento lék nedoporučuje k použití v těhotenství. Vy a Váš lékař se rozhodnete, jestli přínos pro Vás jasně převyšuje potenciální riziko pro Vás a Vaše dítě.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, upozorňujeme Vás, že během užívání přípravku Entyvio nesmíte otěhotnět. Během léčby a nejméně po 4,5 měsíce po poslední léčbě používejte vhodnou antikoncepci.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Přípravek Entyvio přechází do mateřského mléka. Nejsou dostatečné informace o tom, jaký vliv to může mít na Vaše dítě a tvorbu mateřského mléka. Musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu přípravkem Entyvio s přihlédnutím k přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento lék má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat přístroje nebo stroje. Po podání přípravku Entyvio malý počet pacientů cítil závratě. Pokud se u Vás závratě objeví, neřid'te a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Entyvio 108 mg injekční roztok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Entyvio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka, Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vy nebo Váš pečovatel budete proškoleni, jak používat injekce pod kůži (podkožní injekce) Entyvio.

Kolik přípravku Entyvio Vám bude podáno

Léčba přípravkem Entyvio je stejná pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu.

Doporučená dávka je 108 mg přípravku Entyvio podávaná podkožní injekcí jednou za 2 týdny.

- Na začátku léčby Vám lékař podá počáteční dávky přípravku Entyvio prostřednictvím infuze do žíly na paži (nitrožilní infuze) po dobu asi 30 minut.
- Po alespoň 2 nitrožilních infuzích můžete začít dostávat přípravek Entyvio podkožní injekce. První podkožní injekce se podává v době další plánované nitrožilní infuze a potom každé 2 týdny.

Podávání injekcí přípravku Entyvio

Po zaškolení, jak podkožní injekce aplikovat, si je můžete aplikovat sám(sama) nebo Vám je může aplikovat pečující osoba. Pokyny jsou uvedeny na konci těchto informací.

Jestliže jste zapomněl(a) použít nebo zmeškal(a) injekci přípravku Entyvio

Pokud jste zapomněl(a) nebo zmeškal(a) dávku, aplikujte si příští dávku co nejdříve a potom každé 2 týdny.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Entyvio

Nepřestávejte používat přípravek Entyvio bez toho, že si nejprve pohovoříte se svým lékařem.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné vedlejší účinky

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se objeví následující:

- alergické reakce (mohou se objevit až u 1 osoby ze 100) – k příznakům patří: sypání nebo dýchací obtíže, kopřivka, svědění kůže, otok, pocit na zvracení, zarudnutí kůže a
- infekce (může se objevit až u 1 osoby z 10) – k příznakům patří: zimnice nebo třesavka, vysoká horečka nebo vyrážka

Jiné nežádoucí účinky Informujte svého lékaře **co nejdříve**, pokud by se u Vás objevil kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nachlazení,
- bolest kloubů,
- bolest hlavy

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

- pneumonie (zápal plic)
- infekce tlustého střeva způsobená bakterií *Clostridium difficile*
- horečka
- infekce hrudníku
- únava
- kašel
- nachlazení (chřipka)
- bolest zad
- bolest hrdla
- infekce vedlejších nosních dutin
- svědění/svědění
- vyrážka a zarudnutí
- bolest v končetinách
- svalové křeče
- svalová slabost
- infekce hrdla
- střevní chřipka
- infekce konečníku
- bolesti v konečníku
- tvrdá stolice
- nafouklé břicho
- plynatost
- vysoký krevní tlak
- brnění nebo mravenčení
- pálení žáhy
- hemoroidy
- ucpaný nos
- ekzém
- noční poty
- akné (pupínky)

- reakce v místě aplikace (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění)
- pásový opar (herpes zoster)

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

- zarudnutí a citlivost vlasových váčků
- kvasinková infekce hrdla a ústní dutiny
- poševní infekce
- rozmazané vidění (ztráta ostrosti zraku)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- náhlá závažná alergická reakce, která může způsobit dýchací obtíže, otok, rychlý srdeční tep, pocení, pokles krevního tlaku, závratě, ztrátu vědomí a kolaps (anafylaktická reakce a anafylaktický šok)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- plicní onemocnění způsobující dušnost (intersticiální plicní onemocnění)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Entyvio uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Přípravek Entyvio je určen pouze k jednorázovému použití.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněné injekční pero (předplněná injekční pera) v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud je to zapotřebí, je možno nechat jedno předplněné pero chráněné před světlem mimo chladničku při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 7 dnů. Předplněné pero nepoužívejte, pokud zůstane mimo chladničku po dobu delší než 7 dnů.
- Chraňte před mrazem. Chraňte před přímým slunečním světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete v roztoku jakýchkoli cizích částic nebo nežádoucího zabarvení (měl by být bezbarvý až žlutý).
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Entyvio obsahuje

- **Léčivou látkou** je vedolizumabum. Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg.
- **Dalšími složkami** jsou monohydrát kyseliny citrónové, dihydrát natrium-citrátu, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Entyvio vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Entyvio je bezbarvý až žlutý injekční roztok dodávaný ve skleněném předplněném peru s automatickým chráničem jehly, který se po sejmutí pera z místa aplikace injekce vysune a uzamkne jehlu.

- Přípravek Entyvio je k dostání v krabičkách obsahujících 1 nebo 2 předplněná pera a ve vícečetném balení, obsahujícím 6 (6x1) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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 21 419070
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

Norge

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

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Tato příbalová informace je k dispozici ve formátech vhodných pro nevidomé pacienty nebo slabozraké pacienty a lze si ji vyžádat od příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

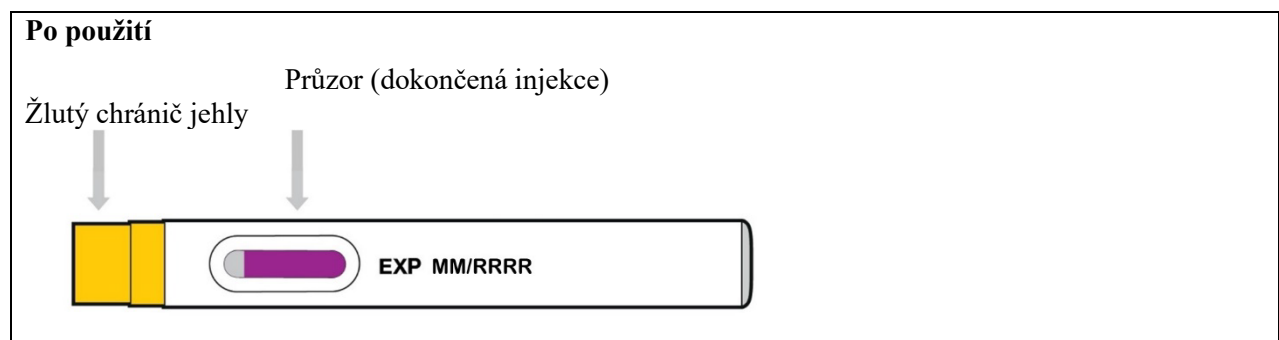
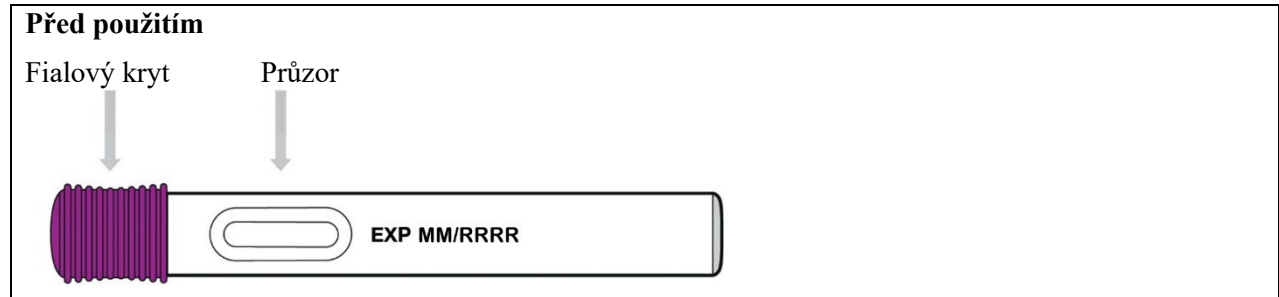
Sledovatelnost

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

Návod k použití:

Před aplikováním si přečtěte tyto pokyny a řiďte se jimi. Před prvním použitím Vám lékař, zdravotní sestra nebo lékárník ukáže, jak máte předplněné pero Entyvio používat.

Předplněné pero Entyvio pro jedno použití



1) Na čistý a rovný povrch si položte vše, co budete k injekci potřebovat

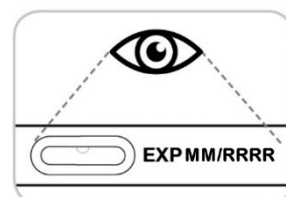
- Z chladničky vyjměte krabičku s předplněným perem.
 - Otevíráte-li krabičku poprvé, přesvědčte se, zda je krabička řádně zapečetěná. Předplněné pero (předplněná pera) **nepoužívejte**, pokud je některé zapečetění na krabičce porušené nebo chybí.
 - Zkontrolujte datum použitelnosti (EXP) na krabičce. Pokud již datum použitelnosti uvedené na krabičce uplynulo, předplněné pero **nepoužívejte**.
 - Vyjměte z krabičky jedno předplněné pero. Všechna ostatní předplněná pera uchovávejte v krabičce v chladničce.
- Počkejte **30 minut**, až předplněné pero dosáhne pokojové teploty.
 - Předplněné pero **neohřívejte** žádným jiným způsobem.
 - **Nenechávejte** jej ležet na přímém slunci.
 - **Nevyndávejte** předplněné pero z podnosu, dokud nejste připraveni provést aplikaci.
- Budete také potřebovat:
 - Alkoholový tampón
 - Tampón nebo gázu
 - Nádobu na likvidaci ostrých předmětů

Počkat 30 minut



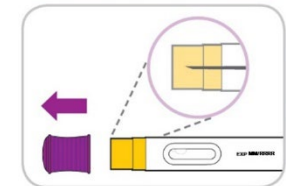
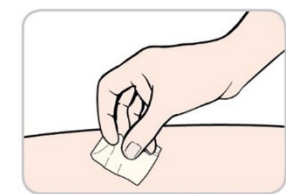
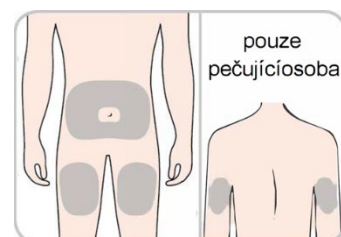
2) Otevřete a zkontrolujte předplněné pero

- Umyjte si ruce.
- Strhněte papír z podnosu a předplněné pero zvedněte.
- Zkontrolujte, zda není předplněné pero poškozené.
 - Pokud je některá část předplněného pera poškozená, **nepoužívejte** jej.
- Zkontrolujte datum použitelnosti předplněného pera.
 - Pokud již datum použitelnosti předplněného pera uplynulo, **nepoužívejte** jej.
- Lék zkontrolujte. Musí být bezbarvý až žlutý.
 - Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud je lék zakalený nebo v něm plavou částičky.
- V předplněném peru můžete vidět bubliny. To je normální.
 - **Neprotřepávejte**.



3) Připravte si místo aplikace

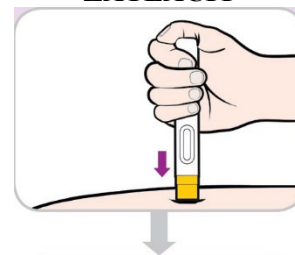
- **Vyberte si místo aplikace** na holém těle, vyberte 1 z následujících míst.
 - Přední strana stehna nebo
 - Břicho kromě oblasti 5 cm kolem pupku, nebo
 - Horní část zadní strany paže (pouze pokud injekci aplikuje pečující osoba).
- Pro každou injekci použijte nové místo aplikace nebo jiné místo v rámci téže oblasti.
 - Injekci **neaplikujte** do mateřských znamének, jizev, podlitin nebo do pokožky, která je bolestivá, zatvrdlá, zarudlá nebo poškozená.
- Zvolenou oblast otřete alkoholovým tampónem. Nechejte pokožku oschnout.
 - Před aplikací se již pokožky znovu **nedotýkejte**.
- Fialový kryt rovněž stáhněte a vyhoďte.
 - **Nedotýkejte se** palcem, prsty nebo rukou žlutého krytu jehly a netlačte na něj.
 - Předplněné pero znovu **nezavírejte**.
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, které upadlo.



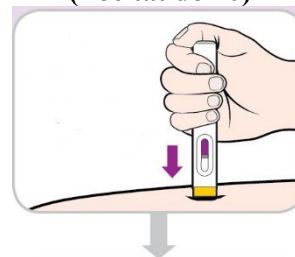
4) Aplikace injekce Entyvio

- Držte předplněné pero tak, abyste viděli průzor.
- Umístěte předplněné pero v úhlu **90 stupňů** k místu aplikace.
 - Zkontrolujte, že je **žlutý konec směrem k místu** aplikace.
 - **Netlačte dolů**, dokud nejste připraven(a) provést injekci.
- **Zatlačte co nejvíce na předplněné pero** pro zahájení aplikace injekce.
- **Podržte a počítejte do 10**, přitom stále tlačte směrem dolů. Tím se umožní vstříknutí veškerého léku.
 - Můžete uslyšet 2 kliknutí, první při zahájení injekce a druhé krátce před jejím ukončením.
- **Zkontrolujte, že je průzor vyplněný fialovou barvou**, než přestanete tlačit.
 - V průzoru uvidíte malý kousek šedé barvy. To je normální.
- Zvedněte předplněné pero z místa aplikace.
 - Žlutý chránič jehly spadne přes jehlu a uzamkne ji.
 - Pokud se průzor zcela nezaplnil, zavolejte lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Mohlo dojít k tomu, že jste nedostal(a) celou dávku léku.
- V místě aplikace se může objevit malé množství krve. V takovém případě přitiskněte na pokožku vatový tampón nebo gázu.

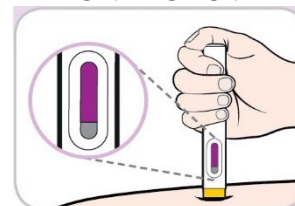
ZATLAČIT



PODRŽET (Počítat do 10)



ZKONTROLOVAT



5) Použitý materiál zlikvidujte

- Ihned po použití odložte předplněné pero do nádoby odolné vůči propíchnutí, jako je nádoba na ostré předměty.
 - Nádobu na ostré předměty zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- Ostatní materiál je možno vyhodit do domácího odpadu.

