

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg vedolizumabu.

Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 60 mg vedolizumabu.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG₁ produkovaná vo vaječníkových bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka Entyvia 300 mg obsahuje 3,31 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely alebo belavý lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ulcerózna kolitída

Entyvio je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, ktorí mali na konvenčnú liečbu alebo na liečbu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF α) neprimeranú odpoveď, alebo u ktorých došlo k strate odpovede, alebo ktorí neznášali takúto liečbu.

Crohnova choroba

Entyvio je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí mali na konvenčnú liečbu alebo na liečbu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF α) neprimeranú odpoveď, alebo u ktorých došlo k strate odpovede, alebo ktorí neznášali takúto liečbu.

Pouchitída

Entyvio je indikované na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou aktívnej chronickej pouchitídy, ktorí podstúpili proktokolektómiu a análnu anastomózu ileálneho púzdra vytvoreného kvôli ulceróznej kolitíde a mali neprimeranú alebo u nich došlo k strate odpovede na liečbu antibiotikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má začať a prebiehať pod dohľadom odborných zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby alebo pouchitídy (pozri časť 4.4). Pacientom je potrebné dať písomnú informáciu pre používateľa.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

Odporúčaný dávkovací režim intravenózne podávaného vedolizumabu je 300 mg podaného intravenóznou infúziou v 0., 2. a 6. týždeň a potom každých 8 týždňov.

Liečba u pacientov s ulceróznou kolitídou sa má ukončiť, ak sa do 10. týždňa nepozorovali žiadne dôkazy prínosu liečby (pozri časť 5.1).

Zvýšenie frekvencie dávkovania intravenózne podávaného vedolizumabu na 300 mg každé 4 týždne môže byť prínosom u niektorých pacientov, u ktorých došlo k zníženiu odpovede.

U pacientov, ktorí reagovali na liečbu vedolizumabom, možno podávanie kortikosteroidov znížiť a/alebo prerušiť, v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Opakovaná liečba

Ak sa liečba preruší a je potrebné liečbu intravenózne podávaného vedolizumabu obnoviť, je možné zvážiť dávkovanie každé 4 týždne (pozri časť 5.1). Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaniach trvalo až 1 rok. Počas opakovanej liečby vedolizumabom došlo k obnoveniu účinnosti bez zjavného zvýšenia výskytu nežiaducich reakcií alebo reakcií súvisiacich s podaním infúzie (pozri časť 4.8).

Crohnova choroba

Odporúčaný dávkovací režim intravenózne podávaného vedolizumabu je 300 mg podaného intravenóznou infúziou v 0., 2. a 6. týždeň a potom každých 8 týždňov.

Dávka intravenózne podávaného vedolizumabu v 10. týždni môže byť prínosom pre pacientov s Crohnovou chorobou, u ktorých nebola pozorovaná odpoveď (pozri časť 4.4). V liečbe reagujúcich pacientov sa má pokračovať každých 8 týždňov, počnúc 14. týždňom. Ak sa do 14. týždňa nepozorovali žiadne dôkazy prínosu liečby, liečba pacientov s Crohnovou chorobou sa má ukončiť (pozri časť 5.1).

Zvýšenie frekvencie dávkovania intravenózne podávaného vedolizumabu na 300 mg každé 4 týždne môže byť prínosom pre niektorých pacientov, u ktorých došlo k zníženiu odpovede.

U pacientov, ktorí reagovali na liečbu vedolizumabom, možno podávanie kortikosteroidov znížiť a/alebo prerušiť, v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Opakovaná liečba

Ak sa liečba preruší a je potrebné liečbu intravenózne podávaného vedolizumabu obnoviť, je možné zvážiť dávkovanie každé 4 týždne (pozri časť 5.1). Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaniach trvalo až 1 rok. Počas opakovanej liečby vedolizumabom došlo k obnoveniu účinnosti bez zjavného zvýšenia výskytu nežiaducich reakcií alebo reakcií súvisiacich s podaním infúzie (pozri časť 4.8).

Pouchitída

Odporúčaný dávkovací režim intravenózne podávaného vedolizumabu je 300 mg podaného intravenóznou infúziou v 0., 2. a 6. týždeň a potom každých 8 týždňov.

Liečba vedolizumabom sa má začať paralelne so štandardnou liečbou antibiotikami (napr. štvortýždňová liečba ciprofloxacínom) (pozri časť 5.1).

Ak sa do 14 týždňov liečby vedolizumabom nepozoruje žiadny dôkaz terapeutického prínosu, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Opakovaná liečba

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opakovanej liečbe pacientov s pouchitídou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upraviť dávkovanie. Populačné farmakokinetické analýzy nepreukázali žiadny vplyv veku (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Vedolizumab sa neskúmal u týchto skupín pacientov. Nie je možné stanoviť odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vedolizumabu u detí vo veku od 0 do 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok je určený len na intravenózne použitie. Pred intravenóznym podaním sa má rekonštituovať a ďalej nariediť.

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa podáva ako intravenózna infúzia počas 30 minút. Pacientov je potrebné počas infúzie a po infúzii monitorovať (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne závažné infekcie, ako sú tuberkulóza (TBC), sepsa, cytomegalovírusová infekcia, listerióza, a oportúnne infekcie, ako je progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intravenózne podávaný vedolizumab sa má podávať v prostredí, kde podmienky na zdravotnú starostlivosť umožňujú zvládnutie akútnych reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaxie, ak sa vyskytnú. Pri intravenóznom podávaní vedolizumabu majú byť k dispozícii vhodné spôsoby na monitorovanie a okamžitá zdravotnícka pomoc. Všetci pacienti musia byť počas každej infúzie nepretržite sledovaní. Počas prvých 2 infúzií je potrebné ich sledovať tiež počas približne 2 hodín po ukončení infúzie kvôli prejavom a príznakom akútnych reakcií z precitlivenosti. V prípade všetkých následných infúzií je potrebné pacientov sledovať počas približne 1 hodiny po ukončení infúzie.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivenosti

V klinických štúdiách a pri sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR) a reakcie z precitlivenosti, z ktorých väčšina bola mierna až stredne ťažká (pozri časť 4.8). Reakcie z precitlivenosti boli hlásené aj u pacientov prechádzajúcich zo subkutánnej na intravenóznú liekovú formu.

Ak dôjde k ťažkej IRR, anafylaktickej reakcii alebo inej ťažkej reakcii, je potrebné okamžite prerušiť podávanie Entyvia a začať vhodnú liečbu (napr. adrenalinom a antihistaminikami) (pozri časť 4.3).

Ak dôjde k miernej až stredne ťažkej IRR, možno znížiť rýchlosť infúzie alebo prerušiť infúziu a začať vhodnú liečbu. Keď ustúpi mierna alebo stredne ťažká IRR, pokračujte s infúziou. Lekári majú zvážiť premedikáciu (napr. antihistaminikami, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom) pred ďalšou infúziou u pacientov s anamnézou miernej až stredne ťažkej IRR na vedolizumab s cieľom minimalizovať riziko pre pacienta (pozri časť 4.8).

Infekcie

Vedolizumab je antagonist integrínov selektívnych pre črevá, u ktorého nebola zistená systémová imunosupresívna aktivita (pozri časť 5.1).

Lekári si majú byť vedomí možného zvýšeného rizika oportúnnych infekcií alebo infekcií, pre ktoré je črevo ochrannou bariérou (pozri časť 4.8). Liečba vedolizumabom sa nemá začať u pacientov s aktívnymi, závažnými infekciami, až kým sa tieto infekcie nezvládnu, a lekári majú zvážiť pozastavenie liečby u pacientov, u ktorých prepukla závažná infekcia počas dlhodobej liečby vedolizumabom. Potrebná je opatrnosť pri zvažovaní použitia vedolizumabu u pacientov s kontrolovanou závažnou chronickou infekciou alebo s anamnézou opakovaných závažných infekcií. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska výskytu infekcií pred liečbou, počas liečby a po nej.

Vedolizumab je kontraindikovaný u pacientov s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). Pred začiatkom liečby vedolizumabom pacienti musia byť vyšetrení na tuberkulózu v súlade s miestnou praxou. Ak je diagnostikovaná latentná tuberkulóza, pred začatím liečby vedolizumabom sa musí začať vhodná liečba antituberkulotikami v súlade s miestnymi odporúčaniami. U pacientov, ktorým bola diagnostikovaná TBC počas liečby vedolizumabom, sa má liečba vedolizumabom prerušiť až do odznenia infekcie TBC.

Niektoré antagonisty integrínov a niektoré systémové imunosupresíva sú spájané s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML), čo je zriedkavá a často smrteľná oportúnna infekcia zapríčinená JC (John Cunningham) vírusom. Väzbou na integrín $\alpha_4\beta_7$, exprimovaný na lymfocytoch osídľujúcich črevá, vedolizumab vykazuje imunosupresívny účinok špecifický pre črevá. Aj keď nebol zaznamenaný žiadny systémový imunosupresívny účinok u zdravých účastníkov štúdie, celkové imunosupresívne účinky u pacientov so zápalovými ochoreniami čriev nie sú známe.

Zdravotnícki pracovníci by mali sledovať u pacientov liečených vedolizumabom novovznikajúce alebo zhoršujúce sa neurologické prejavy a príznaky a zvážiť odporúčanie pacienta na neurologické vyšetrenie, ak sa vyskytnú. Ak existuje podozrenie na PML, liečba vedolizumabom sa musí pozastaviť; ak sa podozrenie potvrdí, liečba sa musí natrvalo ukončiť.

Malignity

U pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou je zvýšené riziko malignít. Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko malignít.

Predchádzajúce a súbežné používanie biologických liekov

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní vedolizumabu u pacientov, ktorí predtým dostávali natalizumab alebo rituximab. Ak sa uvažuje o použití vedolizumabu u týchto pacientov, je potrebné postupovať opatrne.

Pacienti, ktorí predtým užívali natalizumab, majú zvyčajne počkať najmenej 12 týždňov pred začatím liečby vedolizumabom, ak pacientov klinický stav neindikuje inak.

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní týkajúce sa súbežného používania vedolizumabu s biologickými imunosupresívami. U týchto pacientov sa preto používanie vedolizumabu neodporúča.

Živé a perorálne vakcíny

V placebom kontrolovanej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch jedna 750 mg dávka vedolizumabu neznížila mieru ochrannej imunity voči vírusu hepatitídy B u účastníkov štúdie, ktorí boli očkovaní do svalu 3 dávkami rekombinantného povrchového antigénu hepatitídy B. Účastníci, ktorí dostali vedolizumab, mali nižšiu mieru sérokonverzie po podaní perorálnej inaktivovanej vakcíny proti cholere. Účinok na iné perorálne a nosové vakcíny nie je známy. Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby vedolizumabom u všetkých pacientov aktualizovali všetky imunizácie v súlade s platnými imunizačnými smernicami. Pacienti liečení vedolizumabom môžu naďalej dostávať neživé vakcíny. Neexistujú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených vedolizumabom. Chrápková vakcína sa má podávať injekčne, v súlade s rutinnou klinickou praxou. Ostatné živé vakcíny sa môžu podávať súbežne s vedolizumabom len vtedy, ak ich prínos výrazne prevažuje nad rizikom.

Indukcia remisie pri Crohnovej chorobe

Indukcia remisie pri Crohnovej chorobe môže u niektorých pacientov trvať až 14 týždňov. Príčiny nie sú úplne známe a je možné, že súvisia so spôsobom účinku. Toto je potrebné vziať do úvahy hlavne u pacientov so závažným aktívnym ochorením pred začatím liečby, ktorí neboli v minulosti liečení antagonistami TNF α (pozri tiež časť 5.1).

Exploratívne analýzy podskupín z klinických skúšaní u pacientov s Crohnovou chorobou naznačujú, že vedolizumab podávaný pacientom, ktorí nie sú súbežne liečení kortikosteroidmi, môže byť menej účinný pre vznik remisie Crohnovej choroby v porovnaní s pacientmi, ktorí už súbežne dostávali kortikosteroidy (bez ohľadu na súbežné podávanie imunomodulátorov, pozri časť 5.1).

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 3,31 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke Entyvia 300 mg.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vedolizumab sa skúmal u dospelých pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou so súbežným podávaním kortikosteroidov, imunomodulátorov (azatioprin, 6-markaptopurín a metotrexát) a aminosalicylátov. Populačné farmakokinetické analýzy nasvedčujú, že súbežné podávanie týchto látok nemalo klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vedolizumabu.

U dospelých pacientov s pouchitídou sa vedolizumab podával súbežne s antibiotikami (pozri časť 5.1). Farmakokinetika vedolizumabu sa u pacientov s pouchitídou neskúmala (pozri časť 5.2).

Účinok vedolizumabu na farmakokinetiku bežne súbežne používaných liekov sa neskúmala.

Vakcinácie

Živé vakcíny, najmä živé perorálne vakcíny, je potrebné používať opatrne, ak sa súbežne s nimi podáva vedolizumab (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať primeranú antikoncepciu na zabránenie gravidity a pokračovať v jej používaní aspoň počas 18 týždňov od poslednej liečby.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití vedolizumabu u gravidných žien.

V malej prospektívnej pozorovacej štúdii bola miera výskytu závažných vrodených defektov 7,4 % u 99 žien s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou liečených vedolizumabom a 5,6 % u 76 žien s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou liečených inými biologickými liečivami (upravené relatívne riziko (RR) 1,07, 95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,33; 3,52).

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu vedolizumabu počas gravidity, ak prínos jasne neprevyšuje nad akýmkoľvek možným rizikom pre matku aj plod.

Dojčenie

Vedolizumab sa zistil v ľudskom materskom mlieku. Účinky vedolizumabu na dojčené deti a na tvorbu mlieka nie sú známe. V štúdii týkajúcej sa laktácie zameranej len na koncentráciu prítomného vedolizumabu v materskom mlieku u laktujúcich žien s aktívnou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou dostávajúcich vedolizumab, bola koncentrácia vedolizumabu v ľudskom materskom mlieku približne 0,4 % až 2,2 % sérovej koncentrácie u matky získanej z historických štúdií vedolizumabu. Odhadovaná denná dávka vedolizumabu užitá dojčatám bola 0,02 mg/kg/deň, čo je približne 21 % priemernej materskej dennej dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti.

Pri používaní vedolizumabu u dojčiacich žien sa má zvážiť prínos liečby pre matku a možné riziko pre dojča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch vedolizumabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samičiu a samčiu fertilitu neboli formálne vyhodnotené v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vedolizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže u malého počtu pacientov boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (ako napríklad nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, chrípka a sinusitída), bolesť hlavy, nauzea, horúčka, únava, kašeľ, bolesť kĺbov.

U pacientov liečených vedolizumabom boli tiež hlásené reakcie súvisiace s infúziou (s príznakmi ako je napríklad dýchavičnosť, bronchospazmus, žihľavka, sčervenanie, vyrážka a zvýšený krvný tlak a srdcová frekvencia).

Tabuľka s nežiaducimi reakciami

Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh a je uvedený podľa tried orgánových systémov. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v nasledujúcich kategóriách frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Časté	Pneumónia, infekcia <i>Clostridium difficile</i> , bronchitída, gastroenteritída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, sinusitída, faryngitída, <i>herpes zoster</i>
	Menej časté	Infekcie dýchacích ciest, vulvovaginálna kandidóza, ústna kandidóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézia
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Orofaryngeálna bolesť, upchaný nos, kašeľ
	Neznáme	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Análny absces, análna trhlina, nauzea, dyspepsia, zápcha, distenzia brucha, plynatosť, hemoroidy rektálne krvácanie*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov
	Veľmi zriedkavé	Hepatitída

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, svrbenie, ekzém, erytém, nočné potenie, akné
	Menej časté	Folikulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov
	Časté	Svalové kŕče, bolesti chrbta, svalová slabosť, bolesť končatín
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Horúčka, únava, reakcia súvisiaca s infúziou (asténia* a nepríjemný pocit na hrudníku*), reakcia v mieste infúzie (vrátane: bolesť v mieste infúzie a podráždenie v mieste infúzie)
	Menej časté	Triaška, pocit chladu
*Hlásené v EARNEST pouchitídovej štúdii		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V kontrolovaných štúdiách GEMINI 1 a 2 (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba), sa u 4 % pacientov liečených intravenózne podávaným vedolizumabom a u 3 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, vyskytla nežiaduca reakcia, ktorú skúšajúci definoval ako reakciu súvisiacu s infúziou (*infusion-related reaction*, IRR) (pozri časť 4.4). Žiadny individuálny preferovaný termín, ktorý bol hlásený ako IRR, sa nevyskytol vo frekvencii vyššej ako 1 %. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou bola miernej alebo stredne závažnej intenzity a < 1 % viedlo k prerušeniu študijnej liečby. Pozorované IRR zvyčajne ustúpili bez zásahu alebo s minimálnym zásahom po infúzii. K väčšine reakcií súvisiacich s infúziou došlo počas prvých 2 hodín. Z pacientov, u ktorých došlo k reakciám súvisiacim s infúziou, tí pacienti, ktorí dostali intravenózne podávaný vedolizumab, mali viac reakcií súvisiacich s infúziou počas prvých 2 hodín ako pacienti s reakciami súvisiacimi s infúziou, ktorí dostali placebo. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou nebola závažná a vyskytla sa počas infúzie alebo počas prvej hodiny po ukončení infúzie.

Jedna závažná nežiaduca reakcia IRR bola hlásená u pacienta s Crohnovou chorobou počas druhej infúzie (hlásené príznaky boli dýchavičnosť, bronchospazmus, žihľavka, sčervenanie, vyrážka a zvýšený krvný tlak a srdcová frekvencia) a bola úspešne zvládnutá prerušením infúzie a liečbou antihistaminikom a intravenóznym hydrokortizónom. U pacientov, ktorí dostali intravenózne podávaný vedolizumab v 0. a 2. týždni a následne placebo, nebolo pozorované žiadne zvýšenie miery výskytu IRR po opakovanej liečbe intravenózne podávaným vedolizumabom po strate odpovede.

V kontrolovanej štúdii EARNEST (pouchitída) s intravenózne podávaným vedolizumabom sa hlásili reakcie z precitlivenosti vrátane IRR u 3 z 51 účastníkov štúdie (5,9 %) v skupine s vedolizumabom a u 2 z 51 účastníkov (3,9 %) v skupine s placebom. Individuálne preferované termíny zahŕňali vrede v ústach, opuch, periférny edém, nepríjemný pocit na hrudníku, asténiu, akútne poškodenie obličiek, obštrukčnú poruchu dýchacích ciest a sčervenanie. Všetky príhody sa hlásili ako miernej až stredne závažnej intenzity, žiadna sa nepovažovala za závažnú a žiadna neviedla k ukončeniu štúdie.

Infekcie

V kontrolovaných štúdiách GEMINI 1 a 2 (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) s intravenózne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu infekcií 0,85 na pacienta na rok u pacientov liečených vedolizumabom a 0,70 na pacienta na rok u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Infekcie pozostávali hlavne z nazofaryngitídy, infekcie horných dýchacích ciest, sinusitídy a infekcií močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe vedolizumabom.

V kontrolovaných štúdiách GEMINI 1 a 2 s intravenózne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu závažných infekcií 0,07 na pacienta na rok u pacientov liečených vedolizumabom a 0,06 na pacienta na rok u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. S postupom času nedošlo k žiadnemu významnému nárastu miery výskytu závažných infekcií.

V kontrolovanej štúdii EARNEST (pouchitída) s intravenózne podávaným vedolizumabom sa iba u 1 z 51 účastníkov štúdie (2,0 %) v skupine s vedolizumabom vyskytla závažná infekcia, gastroenteritída. Účastník bol hospitalizovaný na pozorovanie, z príhody sa vyliečil a dokončil štúdiu.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) u dospelých boli hlásené závažné infekcie, ktoré zahŕňujú tuberkulózu, sepsu (niektoré smrteľné), salmonelovú sepsu, listériovú meningitídu a cytomegalovírusovú kolitídu.

V klinických štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) bola miera výskytu infekcií u pacientov liečených vedolizumabom s BMI 30 kg/m² a viac vyššia ako u pacientov s BMI menej ako 30 kg/m².

V klinických štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom (ulcerózna kolitída a Crohnova choroba) bola hlásená mierne vyššia miera výskytu závažných infekcií u pacientov liečených vedolizumabom s predchádzajúcou expozíciou liečbe antagonistami TNF α v porovnaní s pacientmi, ktorí predtým neboli liečení antagonistami TNF α .

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní boli intravenózne podané dávky do 10 mg/kg (približne 2,5-krát vyššie ako odporúčaná dávka). V klinických skúšaní nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC L04AG05.

Mechanizmus účinku

Vedolizumab je imunosupresívny biologický liek selektívny pre črevá. Je to humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na integrín $\alpha_4\beta_7$, ktorý je prednostne exprimovaný na pomocných T-lymfocytoch osídľujúcich črevá. Väzbou na $\alpha_4\beta_7$ na určitých lymfocytoch vedolizumab potláča adhéziu týchto buniek na slizničnú adresínovú bunkovo adhezívnu molekulu-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MAdCAM-1), ale nie na cievnu bunkovo adhezívnu molekulu-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1). MAdCAM-1 je prevažne exprimovaná na

bunkách endotelu v črevách a zohráva kritickú úlohu pri osídľovaní tkanív gastrointestinálneho traktu T-lymfocytmí. Vedolizumab sa neviaže na integríny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_E\beta_7$, ani nepotláča ich funkciu.

Integrín $\alpha_4\beta_7$ je exprimovaný na diskkrétnej podskupine pamäťových pomocných T-lymfocytov, ktoré prednostne migrujú do gastrointestinálneho (GI) traktu a spôsobujú zápal charakteristický pre ulceróznou kolitídu a Crohnovu chorobu, čo sú chronické zápalové stavy GI traktu sprostredkované imunitnou odpoveďou. Vedolizumab znižuje gastrointestinálny zápal u pacientov s ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou a pouchitídou. Potlačenie interakcie $\alpha_4\beta_7$ s MAdCAM-1 pomocou vedolizumabu zabraňuje prestupu pamäťových pomocných T-lymfocytov osídľujúcich črevá cez cievny endotel do parenchýmu u nehumánných primátov a indukovalo reverzibilné 3-násobné zvýšenie počtu týchto buniek v periférnej krvi. Myši prekursor vedolizumabu zmiernil gastrointestinálny zápal u kolitických tamarínov pinčích, modelu ulcerózneho kolitídy.

U zdravých účastníkov štúdie, pacientov s ulceróznou kolitídou alebo pacientov s Crohnovou chorobou vedolizumab nezvyšuje počet neutrofilov, bazofilov, eozinofilov, pomocných B- a cytotoxických T-lymfocytov, celkový počet pamäťových pomocných T-lymfocytov, monocytov alebo NK buniek v periférnej krvi, kde nebola pozorovaná žiadna leukocytóza.

Vedolizumab neovplyvnil imunitný dohľad ani zápal centrálnej nervovej sústavy u experimentálnej autoimúnej encefalomyelitídy nehumánných primátov, modelu sklerózy multiplex. Vedolizumab neovplyvnil imunitnú odpoveď na expozíciu antigénu v koži a svalu (pozri časť 4.4). Na rozdiel od tohto, vedolizumab potlačil imunitnú odpoveď na gastrointestinálnu expozíciu antigénu u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.4).

Imunogenita

Počas liečby vedolizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti vedolizumabu, z ktorých väčšina je neutralizačná. Tvorba protilátok proti vedolizumabu je spojená so zvýšeným klírensom vedolizumabu a nižšími mierami klinickej remisie.

U pacientov s protilátkami proti vedolizumabu sa po infúzii vedolizumabu hlásili reakcie súvisiace s infúziou.

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach intravenózne podávaného vedolizumabu v dávkach od 0,2 do 10 mg/kg bola u pacientov pozorovaná > 95 % saturácia receptorov $\alpha_4\beta_7$ na podskupinách cirkulujúcich lymfocytov, ktoré sa zúčastňujú imunitnej kontroly v črevách.

Vedolizumab neovplyvnil prechod $CD4^+$ ani $CD8^+$ do CNS, o čom svedčí nezmenený pomer $CD4^+/CD8^+$ v mozgovomiechovom moku pred a po podaní vedolizumabu u zdravých dobrovoľníkov. Tieto údaje sú v súlade so skúšaním u nehumánných primátov, počas ktorého sa nezistili účinky na imunitnú kontrolu v CNS.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej ulcerózneho kolitídy (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým podskóre ≥ 2) bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej placebom, ktorá hodnotila ukazovatele účinnosti v 6. a 52. týždni (GEMINI 1). U zaradených pacientov zlyhala aspoň jedna konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo antagonistu TNF α infliximab (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súčasné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov.

S cieľom vyhodnotiť ukazovatele 6. týždňa bolo 374 pacientov randomizovaných dvojitém zaslepením (3:2) na liečbu 300 mg vedolizumabom alebo na podávanie placebo v 0. a 2. týždni. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou (definovaná ako zníženie celkového skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % z východiskovej hodnoty, so sprievodným poklesom podskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 bod alebo absolútnym podskóre rektálneho krvácania ≤ 1 bod) v 6. týždni. Tabuľka 2 uvádza vyhodnotené výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 2. Výsledky účinnosti v 6. týždni v štúdiu GEMINI 1

Ukazovateľ	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinická odpoveď	26 %	47 %*
Klinická remisia [§]	5 %	17 % [†]
Hojenie sliznice [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remisia: Celkové skóre Mayo ≤ 2 body a žiadne individuálne podskóre > 1 bod

[¶]Hojenie sliznice: Endoskopické podskóre Mayo ≤ 1 bod

Priaznivý účinok vedolizumabu na klinickú odpoveď, remisiu a hojenie sliznice bol pozorovaný u pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistom TNF α aj u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF α .

2 skupiny pacientov v rámci GEMINI 1 dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni: pacienti skupiny 1 boli randomizovaní dvojitém zaslepením buď na liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placebo, a pacienti skupiny 2 boli liečení vedolizumabom 300 mg v otvorenej štúdiu. S cieľom vyhodnotiť účinnosť v 52. týždni bolo 373 pacientov zo skupiny 1 a 2, ktorí boli liečení vedolizumabom a dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, randomizovaní dvojitém zaslepením (1:1:1) do jedného z nasledovných režimov začínajúceho v 6. týždni: vedolizumab 300 mg každých 8 týždňov, vedolizumab 300 mg každé 4 týždne, alebo placebo každé 4 týždne. Začínajúc 6. týždňom, pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď a dostávali kortikosteroidy, museli začať s režimom postupného znižovania dávky kortikosteroidov. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 52. týždni. Tabuľka 3 uvádza vyhodnotené výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti v 52. týždni v štúdiu GEMINI 1

Ukazovateľ	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. každých 8 týždňov n = 122	Vedolizumab i.v. každé 4 týždne n = 125
Klinická remisia	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trvanlivá klinická odpoveď [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Hojenie sliznice	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trvanlivá klinická remisia [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinická remisia bez kortikosteroidov [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Skupina placebo zahŕňa tých účastníkov štúdie, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placebo od 6. týždňa po 52. týždeň.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trvanlivá klinická odpoveď: Klinická odpoveď v 6. a 52. týždni

[#]Trvanlivá klinická remisia: Klinická remisia v 6. a 52. týždni

^{*}Klinická remisia bez kortikosteroidov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy a ktorí prestali užívať kortikosteroidy začnúc 6. týždňom a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počet pacientov bol n = 72 v prípade placebo, n = 70 v prípade vedolizumabu každých 8 týždňov a n = 73 v prípade vedolizumabu každé 4 týždne

Exploratívne analýzy poskytujú dodatočné údaje o kľúčových skúmaných subpopuláciách. Predchádzajúca liečba antagonistom TNF α zlyhala u približne tretiny pacientov. Spomedzi týchto pacientov klinickú remisiu v 52. týždni dosiahlo 37 % liečených vedolizumabom každých 8 týždňov, 35 % liečených vedolizumabom každé 4 týždne a 5 % ktorým bolo podávané placebo. Zlepšenia trvalej klinickej odpovede (47 %, 43 %, 16 %), hojenia sliznice (42 %, 48 %, 8 %), trvalej klinickej remisie (21 %, 13 %, 3 %) a klinickej remisie bez kortikosteroidov (23 %, 32 %, 4 %) sa pozorovali u populácie, u ktorej zlyhala predošlá liečba antagonistom TNF α a ktorá bola liečená vedolizumabom každých 8 týždňov, vedolizumabom každé 4 týždne, respektíve ktorej bolo podávané placebo.

Pacienti, u ktorých sa neprejavila odpoveď v 6. týždni, zostali v štúdiu a dostávali vedolizumab každé 4 týždne. Klinická odpoveď s použitím čiastočných skóre Mayo bola dosiahnutá v 10. a 14. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených vedolizumabom (32 %, respektíve 39 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (15 %, respektíve 21 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health-related quality of life*, HRQOL) bola hodnotená pomocou dotazníka zápalového ochorenia čriev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), nástroja špecifického pre ochorenie a pomocou SF-36 a EQ-5D, čo sú generické meradlá. Exploratívna analýza ukázala, že pre skupiny vedolizumabu sa pozorovali klinicky významné zlepšenia, a že zlepšenia boli významne väčšie v porovnaní so skupinou placeba v 6. a 52. týždni pri skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, všetkých podškálach IBDQ (črevné príznaky, systémová funkcia, emocionálna funkcia a sociálna funkcia) a všetkých podškálach SF-36 vrátane súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary*, PCS) a súhrnu mentálnej zložky (*Mental Component Summary*, MCS).

Predĺženie štúdie

Pacientom, u ktorých došlo k strate odpovede na vedolizumab, keď boli liečení každých 8 týždňov, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 25 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii v 28. a 52. týždni.

Pacientom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po podaní vedolizumabu v 0. a 2. týždni a boli potom randomizovaní na podávanie placeba (v trvaní 6 až 52 týždňov) a došlo u nich k strate odpovede, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 45 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii do 28. týždňa a u 36 % pacientov do 52. týždňa.

Prínos liečby vedolizumabom, hodnotený čiastočným skóre Mayo, klinickou remisiou a klinickou odpoveďou, bol v tejto otvorenej predĺženej štúdiu preukázaný až do 196. týždňa.

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej Crohnovej choroby (skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] 220 až 450) sa hodnotili vo 2 štúdiách (GEMINI 2 a 3). U zaradených pacientov zlyhala aspoň jedna konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo antagonistov TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súbežné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov a antibiotík.

Štúdia GEMINI 2 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom, ktorá hodnotila ukazovatele účinnosti v 6. a 52. týždni. Pacienti (n = 368) boli randomizovaní dvojitém zaslepením (3:2) na liečbu 2 dávkami 300 mg vedolizumabu alebo na podávanie placeba v 0. a 2. týždni. 2 primárnymi ukazovateľmi boli podiel pacientov v klinickej remisii (definovaná ako skóre CDAI $\leq$ 150 bodov) v 6. týždni a podiel pacientov so zlepšenou klinickou odpoveďou (definovaná ako $\geq$ 100-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) v 6. týždni (pozri Tabuľku 4).

GEMINI 2 obsahovala 2 skupiny pacientov, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni. Pacienti skupiny 1 boli randomizovaní dvojitém zaslepením na buď liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placeba a pacienti skupiny 2 boli liečení vedolizumabom 300 mg v otvorenej štúdiu.

S cieľom vyhodnotiť účinnosť v 52. týždni bolo 461 pacientov zo skupiny 1 a 2, ktorí boli liečení vedolizumabom a dosiahli klinickú odpoveď (definovaná ako ≥ 70 -bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) v 6. týždni, randomizovaných dvojitém zaslepením (1:1:1) do jedného z nasledovných režimov začínajúceho v 6. týždni: vedolizumab 300 mg každých 8 týždňov, vedolizumab 300 mg každé 4 týždne, alebo placebo každé 4 týždne. Pacienti, u ktorých sa preukázala klinická odpoveď v 6. týždni, museli začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidov. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 52. týždni (pozri Tabuľku 5).

Štúdia GEMINI 3 bola druhá randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom, ktorá hodnotila účinnosť v 6. a 10. týždni v podskupine pacientov definovanej ako tí, u ktorých zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba a liečba antagonistom TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov), ako aj celkovej populácii, čo tiež zahrňovalo pacientov, u ktorých zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba a neboli nikdy liečení antagonistom TNF α . Pacienti (n = 416), z ktorých bolo približne 75 % takých, u ktorých zlyhala liečba antagonistom TNF α , boli randomizovaní dvojitém zaslepením (1:1) buď na liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placeba v 0., 2. a 6. týždni. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 6. týždni v subpopulácii, u ktorej zlyhala liečba antagonistami TNF α . Ako je uvedené v Tabuľke 4, hoci nebol dosiahnutý primárny ukazovateľ, exploratívne analýzy ukazujú, že boli pozorované klinicky významné výsledky.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti pre štúdie GEMINI 2 a 3 v 6. týždni a 10. týždni

Štúdia Ukazovateľ	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2 štúdia		
Klinická remisia, týždeň 6		
Celkom	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov)	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Zlepšená klinická odpoveď, týždeň 6		
Celkom	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov)	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Zmena CRP v sére z východiskovej hodnoty po 6. týždeň, medián (μ g/ml)		
Celkom [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 štúdia		
Klinická remisia, týždeň 6		
Celkom [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinická remisia, týždeň 10		
Celkom	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pretrvávajúca klinická remisia ^{#,¶}		
Celkom	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Zlepšená klinická odpoveď, týždeň 6		
Celkom [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]štatisticky nevýznamné

[‡]sekundárny ukazovateľ sa má považovať za exploratívny vopred stanoveným postupom štatistického testovania.

[§]štatisticky nevýznamné, ostatné ukazovatele preto neboli štatisticky testované

[¶]n = 157 v prípade placeba a n = 158 v prípade vedolizumabu

[#]Pretrvávajúca klinická remisia: klinická remisia v 6. a 10. týždni

[^]Exploratívna hodnota

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti pre štúdiu GEMINI 2 v 52. týždni

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. každých 8 týždňov n = 154	Vedolizumab i.v. každé 4 týždne n = 154
Klinická remisia	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Zlepšená klinická odpoveď	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinická remisia bez kortikosteroidov [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trvanlivá klinická remisia [¶]	14 %	21 %	16 %

*Skupina placeba zahŕňa tých účastníkov štúdie, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placeba od 6. týždňa po 52. týždeň.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remisia bez kortikosteroidov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy a ktorí prestali užívať kortikosteroidy počnúc 6. týždňom a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počet pacientov bol n = 82 v prípade placeba, n = 82 v prípade vedolizumabu každých 8 týždňov a n = 80 v prípade vedolizumabu každé 4 týždne

[¶]Trvanlivá klinická remisia: Klinická remisia pri ≥ 80 % študijných návštev vrátane záverečnej návštevy (52. týždeň)

Exploratívne analýzy skúmali účinky súbežného použitia kortikosteroidov a imunomodulátorov na indukciu remisie vedolizumabom. Liečba kombináciou liečiv, najpozoruhodnejšia pri súbežnom podaní kortikosteroidov, sa zdala byť efektívnejšia pre indukciu remisie Crohnovej choroby v porovnaní so samotným vedolizumabom alebo so súbežne podávanými imunomodulátormi, v prípade ktorých bol v miere remisie vykázaný menší rozdiel v porovnaní s placebom. Miera klinickej remisie v skúšaní GEMINI 2 v 6. týždni bola 10 % (rozdiel v porovnaní s placebom 2 %, 95 % IS: -6, 10) pri podaní bez kortikosteroidov, v porovnaní s 20 %, keď boli súbežne podané kortikosteroidy (rozdiel v porovnaní s placebom 14 %, 95 % IS: -1, 29). V skúšaní GEMINI 3 boli klinické miery remisie pri podaní bez kortikosteroidov 18 % v 6. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 3 %, 95 % IS: -7, 13) a 22 % v 10. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 8 %, 95 % IS: -3, 19), v porovnaní s 20 % v 6. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 11 %, 95 % IS: 2, 20) a 35 % v 10. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 23 %, 95 % IS: 12, 33) pri súbežnom podaní s kortikosteroidmi. Tieto účinky sa pozorovali bez ohľadu na súbežné alebo žiadne podanie imunomodulátorov.

Exploratívne analýzy poskytujú dodatočné údaje o kľúčových skúmaných subpopuláciách. U približne polovice pacientov v GEMINI 2 zlyhala predošlá liečba antagonistom TNFα. Spomedzi týchto pacientov klinickú remisiu v 52. týždni dosiahlo 28 % liečených vedolizumabom každých 8 týždňov, 27 % liečených vedolizumabom každé 4 týždne a 13 % liečených placebom. Zlepšená klinická odpoveď sa dosiahla u 29 %, 38 %, respektíve 21 % a klinická remisia bez kortikosteroidov sa dosiahla u 24 %, 16 %, respektíve 0 %.

Pacienti, u ktorých sa neprejavila odpoveď v 6. týždni v GEMINI 2, boli ponechaní v štúdiu a dostávali vedolizumab každé 4 týždne. Zlepšená klinická odpoveď sa pozorovala v 10. a 14. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených vedolizumabom (16 %, respektíve 22 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (7 %, respektíve 12 %). V týchto časových bodoch neexistoval medzi liečebnými skupinami žiadny významný rozdiel v klinickej remisii. Analýzy klinickej remisie v 52. týždni u pacientov, ktorí nereagovali na liečbu v 6. týždni, ale dosiahli odpoveď v 10. alebo 14. týždni naznačujú, že dávka vedolizumabu v 10. týždni môže byť prínosom pre nereagujúcich pacientov s Crohnovou chorobou.

Exploratívna analýza ukázala, že sa pozorovali klinicky významné zlepšenia u skupín, ktoré dostávali vedolizumab každé 4 týždne a každých 8 týždňov v rámci GEMINI 2, a že zlepšenia boli významne väčšie v porovnaní so skupinou placeba od východiskovej hodnoty po 52. týždeň pri skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, celkovom skóre IBDQ a podškálach IBDQ pre črevné príznaky a systémovú funkciu.

Predĺženie štúdie

Pacientom, u ktorých došlo k strate odpovede na vedolizumab, keď boli liečení každých 8 týždňov v GEMINI 2, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 23 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii v 28. týždni a u 32 % pacientov v 52. týždni.

Pacientom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po podaní vedolizumabu v 0. a 2. týždni a boli potom randomizovaní na podávanie placeba (v trvaní 6 až 52 týždňov) a došlo u nich k strate odpovede, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 46 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii do 28. týždňa a u 41 % pacientov do 52. týždňa.

V tejto otvorenej predĺženej štúdii boli klinická remisia a klinická odpoveď pozorované u pacientov až do 196. týždňa.

Pouchitída

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného vedolizumabu pri liečbe dospelých pacientov s chronickou pouchitídou sa preukázali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii hodnotiacej účinnosť v 14. a 34. týždni (EARNEST). Zaradení pacienti podstúpili proktokolektómiu a análnu anastomózu ileálneho puzdra (*Ileal Pouch Anal Anastomosis, IPAA*) vytvoreného kvôli ulceróznej kolitíde aspoň jeden rok pred randomizáciou a vyvinula sa u nich chronická pouchitída definovaná ako závislá na antibiotikách (rekurentná) alebo refraktérna na antibiotikách) s východiskovým skóre modifikovaného indexu aktivity ochorenia pouchitídy (*modified Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI*) ≥ 5 a endoskopickým subskóre ≥ 2 . Všetci pacienti dostávali súbežnú antibiotickú liečbu ciprofloxacínom 500 mg dvakrát denne od začiatku liečby do 4. týždňa. Pacienti dostávali podľa potreby dodatočné cykly liečby antibiotikami počas štúdie, vrátane prípadov vypuknutia pouchitídy.

Pacienti (n = 102) boli randomizovaní (1:1) buď na intravenózne podávanie vedolizumabu 300 mg alebo intravenózne podávanie placeba v 0., 2. a 6. týždni a potom každých 8 týždňov až do 30. týždňa. Primárnym ukazovateľom bola klinická remisia (definovaná ako skóre mPDAI < 5 a zníženie celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body od východiskovej hodnoty) v 14. týždni. Tabuľka 6 uvádza výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov v 14. týždni a tabuľka 7 uvádza výsledky sekundárnych ukazovateľov v 34. týždni.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti v 14. týždni v štúdii EARNEST

Ukazovateľ	Placebo n = 51	Vedolizumab i. v. n = 51	Rozdiel
			Vedolizumab-Placebo (95 % IS) [percentuálne body]
Klinická remisia*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisia [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Klinická odpoveď [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinická remisia je definovaná ako skóre mPDAI < 5 a zníženie celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body od východiskovej hodnoty

[†]p < 0,05

[‡]PDAI remisia je definovaná ako skóre PDAI < 7 a zníženie skóre PDAI o ≥ 3 body od východiskovej hodnoty

[§]Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre mPDAI o ≥ 2 body od východiskovej hodnoty

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti v 34. týždni v štúdiu EARNEST

Ukazovateľ	Placebo n = 51	Vedolizumab i. v. n = 51	Rozdiel
			Vedolizumab-Placebo (95 % IS) [percentuálne body]
Klinická remisia*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisia†	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinická odpoveď§	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinická remisia je definovaná ako skóre mPDAI < 5 a zníženie celkového skóre mPDAI o ≥ 2 body od východiskovej hodnoty

† PDAI remisia je definovaná ako skóre PDAI < 7 a zníženie skóre PDAI o ≥ 3 body od východiskovej hodnoty

§Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie skóre mPDAI o ≥ 2 body od východiskovej hodnoty

Približne dve tretiny pacientov dostalo predtým (pre UC alebo pre pouchitídu) liečbu antagonistom TNF α (33 v liečebnej skupine s vedolizumabom a 31 v liečebnej skupine s placebom). Z týchto pacientov dosiahlo 33,3 % v skupine s vedolizumabom klinickú remisiu v 14. týždni v porovnaní s 9,7 % v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s vedolizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie u ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby a pouchitídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika jednej dávky alebo viacnásobných dávok vedolizumabu sa skúmala u zdravých účastníkov a u pacientov so stredne až veľmi aktívnou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou. Farmakokinetika vedolizumabu sa u pacientov s pouchitídou neskúmala, ale predpokladá sa, že bude podobná ako u pacientov so stredne až veľmi aktívnou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

U pacientov, ktorým bolo podaných 300 mg vedolizumabu ako 30-minútová intravenózna infúzia v 0. a 2. týždni, priemerné minimálne koncentrácie v sére v 6. týždni boli 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 15,51) u ulceróznej kolitídy a 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 17,45) u Crohnovej choroby. V štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom, začínúc 6. týždňom, dostávali pacienti 300 mg intravenózne podávaného vedolizumabu každých 8 týždňov alebo každé 4 týždne. U pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné minimálne rovnovážne koncentrácie v sére 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 7,24), respektíve 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 24,43). U pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné minimálne rovnovážne koncentrácie v sére 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 9,08), respektíve 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm$ 22,55).

Distribúcia

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že distribučný objem vedolizumabu je približne 5 litrov. Väzba vedolizumabu na plazmatické bielkoviny nebola preskúmaná. Vedolizumab je terapeutická monoklonálna protilátka a neočakáva sa, že sa viaže na bielkoviny plazmy.

Vedolizumab neprechádza hematoencefalickou bariérou po intravenóznom podaní. Vedolizumab 450 mg podaný intravenózne nebol zistený v mozgovomiechovom moku zdravých účastníkov.

Eliminácia

Populačné farmakokinetické analýzy vychádzajúce z údajov z intravenózneho a subkutánneho podávania naznačujú, že klírens vedolizumabu je približne 0,162 l/deň (lineárnou cestou eliminácie) a polčas v sére je 26 dní. Presná cesta vylučovania vedolizumabu nie je známa. Populačné farmakokinetické analýzy nasvedčujú, že aj keď nízka hladina albumínu, vyššia telesná hmotnosť

a predchádzajúca liečba liekmi proti TNF môžu zvýšiť klírens vedolizumabu, veľkosť ich účinkov sa nepovažuje za klinicky významnú.

Linearita

Vedolizumab vykazoval lineárnu farmakokinetiku pri koncentráciách v sére vyšších ako 1 µg/ml.

Osobitné populácie

Na základe populačných farmakokinetických analýz, vek nemá vplyv na klírens vedolizumabu u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou. Nepredpokladá sa, že vek u pacientov s pouchitídou by mal vplyv na klírens vedolizumabu. Neboli vykonané žiadne formálne štúdie na preskúmanie účinkov poškodením obličiek alebo pečene na farmakokinetiku vedolizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Dlhodobé štúdie s vedolizumabom na zvieratách na posúdenie jeho karcinogénneho potenciálu neboli vykonané, pretože neexistujú farmakologicky reagujúce modely pre monoklonálne protilátky. U farmakologicky reagujúceho druhu (makakov) v 13- a 26-týždňových toxikologických štúdiách nebol nájdený žiadny dôkaz bunkovej hyperplázie alebo systémovej imunomodulácie, ktoré by mohli prípadne súvisieť s onkogenézou. Okrem toho, nenašli sa žiadne účinky vedolizumabu na rýchlosť proliferácie alebo cytotoxicitu ľudskej nádorovej bunkovej línie exprimujúcej integrín $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

S vedolizumabom sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie fertility na zvieratách. V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u makakov nemožno vyvodiť žiadny definitívny záver týkajúci sa samčích pohlavných orgánov. Vzhľadom na to, že vedolizumab sa neviaže na tkanivo samčích/mužských pohlavných orgánov u opice a človeka, a vzhľadom na neporušenú fertilitu samcov pozorovanú u myši s knockoutom integrínu β_7 , sa neočakáva, že vedolizumab ovplyvní mužskú fertilitu.

Podávanie vedolizumabu gravidným makakom počas väčšiny priebehu gravidity nevedlo k nájdeniu žiadnych dôkazov o účinkoch na teratogenitu, prenatálny alebo postnatálny vývoj mláďat do veku až 6 mesiacov. Nízke hladiny (< 300 µg/l) vedolizumabu sa zistili na 28. deň po pôrode v mlieku troch z jedenástich makakov liečených vedolizumabom 100 mg/kg podávaným každé 2 týždne. Nezistili sa u žiadneho zvieraťa, ktoré dostalo 10 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidín monohydrochlorid
L-arginín hydrochlorid
sacharóza
polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

Stabilita počas používania nariedeného roztoku v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) v infúznom vaku bola preukázaná počas 12 hodín pri teplote 20 °C - 25 °C alebo 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

Kombinovaná stabilita počas používania vedolizumabu v injekčnej liekovke a v infúznom vaku v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je celkom 12 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C alebo 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C. Táto 24-hodinová doba môže zahŕňať až 8 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C pre rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke a až 12 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pre zriedený roztok v infúznom vaku, pričom infúzny vak sa musí uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C) počas zvyšného obdobia v rámci týchto 24 hodín.

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke ani nariedený roztok v infúznom vaku neuchovávajú v mrazničke.

	Podmienky na uchovávanie	
	V chladničke (2 °C – 8 °C)	20 °C - 25 °C
Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke	8 hodín	Neuchovávajúte ¹
Nariedený roztok v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	24 hodín ^{2,3}	12 hodín ²

¹ Povolených je až 30 minút po rekonštitúcii

² Pre tento čas sa predpokladá, že rekonštituovaný roztok sa ihneď nariedi v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a uchováva sa len v infúznom vaku. Akýkoľvek čas, počas ktorého sa roztok uchovával v injekčnej liekovke, sa má odčítať od času, počas ktorého môže byť roztok uchovávaný v infúznom vaku.

³ Tento čas môže zahŕňať až 12 hodín pri teplote 20 °C - 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke zo skla typu 1 (20 ml), vybavenej gumovou zátkou a hliníkovým plášťom chráneným plastovým viečkom.

Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na rekonštitúciu a infúziu

1. Keď pripravujete roztok Entyvia na intravenóznú infúziu, použite aseptický postup.
2. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a utrite tampónom napusteným alkoholom. Rekonštituuje vedolizumab so 4,8 ml sterilnej vody na injekcie pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) pomocou striekačky s ihlou 21G-25G.
3. Vpichnete ihlu do injekčnej liekovky cez stred zátky a usmernite prúd tekutiny na stenu liekovky, aby sa predišlo nadmernému speneniu.
4. Jemne krúžite injekčnou liekovkou aspoň 15 sekúnd. Liekovkou silno netrepte, ani ju neprevracajte.
5. Nechajte injekčnú liekovku položenú po dobu až 20 minút pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C), aby mohlo dôjsť k rekonštitúcii a aby sa usadila pena; počas tejto doby môžete krúžiť

- liekovkou a kontrolovať, či došlo k rozpusteniu. Ak nedôjde k úplnému rozpusteniu po 20 minútach, na rozpustenie počkajte ďalších 10 minút.
6. Pred riedením vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Roztok má byť číry alebo opaleskujúci, bezfarebný až slabožltý a bez viditeľných častíc. Rekonštituovaný roztok nezvyčajnej farby alebo s obsahom častíc sa nesmie podávať.
 7. Po rozpustení liekovku 3-krát jemne prevráťte.
 8. Ihneď odoberte 5 ml (300 mg) rekonštituovaného Entyvia pomocou striekačky s ihlou 21G-25G.
 9. Pridajte 5 ml (300 mg) rekonštituovaného Entyvia do 250 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne pomiešajte infúzny vak (z infúzneho vaku sa nemusí odobrať 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pred pridaním Entyvia). K pripravenému infúznemu roztoku ani k intravenózne infúznej súprave nepridávajte iné lieky. Infúzny roztok podávajte po dobu 30 minút (pozri časť 4.2).

Po rekonštitúcii sa má infúzny roztok použiť čo najskôr.

Akúkoľvek nepoužitú časť rekonštituovaného roztoku alebo infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie.

Každá injekčná liekovka je len na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/923/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mg vedolizumabu v 0,68 ml roztoku.

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každá naplnené pero obsahuje 108 mg vedolizumabu v 0,68 ml roztoku.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG₁ produkovaná vo vaječníkových bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Entyvio 108 mg obsahuje 1,48 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Bezfarebný až žltý roztok s pH $6,5 \pm 0,3$ a osmolalitou 315 - 430 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ulcerózna kolitída

Entyvio je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, ktorí mali na konvenčnú liečbu alebo na liečbu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF α) neprimeranú odpoveď, alebo u ktorých došlo k strate odpovede, alebo ktorí neznášali takúto liečbu.

Crohnova choroba

Entyvio je indikované na liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí mali na konvenčnú liečbu alebo na liečbu antagonistom tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (*tumour necrosis factor alpha*, TNF α) neprimeranú odpoveď, alebo u ktorých došlo k strate odpovede, alebo ktorí neznášali takúto liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a má prebiehať pod dohľadom odborných zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Pacientom je potrebné dať písomnú informáciu pre používateľa.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída a Crohnova choroba

Odporúčaný dávkovací režim subkutánne podávaného vedolizumabu ako udržiavacej liečby po aspoň 2 intravenózných infúziách je 108 mg podávaných subkutánnou injekciou raz za 2 týždne. Prvá subkutánná dávka sa má podať namiesto ďalšej plánovanej intravenózne dávky a potom každé 2 týždne.

Pre intravenózný dávkovací režim pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností Entyvia 300 prášku na koncentrát na infúzny roztok.

K dispozícii nie je dostatočné množstvo údajov na stanovenie toho, či by malo zvýšenie frekvencie dávkovania prínos pre pacientov, u ktorých dôjde k zníženiu odpovede na udržiavaciu liečbu subkutánne podávaným vedolizumabom.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o prechode pacientov zo subkutánne podávaného vedolizumabu na intravenózne podávaný vedolizumab počas udržiavacej liečby.

U pacientov, ktorí reagovali na liečbu vedolizumabom, možno podávanie kortikosteroidov znížiť a/alebo prerušiť, v súlade so štandardnou zdravotnou starostlivosťou.

Opakovaná liečba a vynechaná(-é) dávka(-y)

Ak sa liečba subkutánne podávaným vedolizumabom preruší alebo ak pacient vynechá naplánovanú(-é) dávku(-y) subkutánne podávaného vedolizumabu, pacienta treba poučiť, aby si podal injekciu ďalšej subkutánnej dávky čo najskôr, ako je to možné, a potom každé 2 týždne.

Obdobie prerušenia liečby v klinických skúšaníach trvalo až 46 týždňov. K obnoveniu účinnosti došlo bez zjavného zvýšenia výskytu nežiaducich reakcií alebo reakcií v mieste podania injekcie po opakovanom začatí subkutánneho podávania vedolizumabu (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upraviť dávkovanie. Populačné farmakokinetické analýzy nepreukázali žiadny vplyv veku (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Vedolizumab sa neskúmal u týchto skupín pacientov. Nie je možné stanoviť odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vedolizumabu u detí vo veku od 0 do 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Injekčný roztok Entyvio (v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere) je určený len na subkutánnu injekciu.

Po vhodnom vyškolení o správnej technike podávania subkutánnej injekcie môžu pacient alebo jeho opatrovatel' podávať subkutánnu injekciu vedolizumabu, ak lekár určí, že to je vhodné. Obsiahly návod na podávanie pomocou naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera je uvedený v príslušnej Písomnej informácii pre používateľa.

Pre ďalšie pokyny o príprave a špeciálnych opatreniach pre zaobchádzanie s liekom pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne závažné infekcie, ako sú tuberkulóza (TBC), sepsa, cytomegalovírusová infekcia, listerióza, a oportúnne infekcie, ako je progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivenosti

V klinických štúdiách boli hlásené reakcie z precitlivenosti, z ktorých väčšina bola mierna až stredne ťažká (pozri časť 4.8).

Ak dôjde k anafylaktickej reakcii alebo inej ťažkej reakcii, je potrebné okamžite ukončiť podávanie vedolizumabu a začať vhodnú liečbu (pozri časť 4.3).

Infekcie

Vedolizumab je antagonista integrínov selektívnych pre črevá, u ktorého nebola zistená systémová imunosupresívna aktivita (pozri časť 5.1).

Lekári si majú byť vedomí možného zvýšeného rizika oportúnnych infekcií alebo infekcií, pre ktoré je črevo ochrannou bariérou (pozri časť 4.8). Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi, závažnými infekciami, až kým sa tieto infekcie nezmágnu, a lekári majú zvážiť pozastavenie liečby u pacientov, u ktorých prepukla závažná infekcia počas dlhodobej liečby vedolizumabom. Potrebná je opatrnosť pri zvažovaní použitia vedolizumabu u pacientov s kontrolovanou závažnou chronickou infekciou alebo s anamnézou opakovaných závažných infekcií. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska výskytu infekcií pred liečbou, počas liečby a po nej.

Vedolizumab je kontraindikovaný u pacientov s aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3). Pred začiatkom liečby vedolizumabom pacienti musia byť vyšetrení na tuberkulózu v súlade s miestnou praxou. Ak je diagnostikovaná latentná tuberkulóza, pred začatím liečby vedolizumabom sa musí začať vhodná liečba antituberkulotikami v súlade s miestnymi odporúčaniami. U pacientov, ktorým bola diagnostikovaná TBC počas liečby vedolizumabom, sa má liečba vedolizumabom prerušiť až do odznenia infekcie TBC.

Niektoré antagonisty integrínov a niektoré systémové imunosupresíva sú spájané s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (PML), čo je zriedkavá a často smrteľná oportúnna infekcia zapríčinená JC (John Cunningham) vírusom. Väzbou na integrín $\alpha_4\beta_7$, exprimovaný na lymfocytoch

osídľujúcich črevá, vedolizumab vykazuje imunosupresívny účinok špecifický pre črevá. Aj keď nebol zaznamenaný žiadny systémový imunosupresívny účinok u zdravých účastníkov, celkové imunosupresívne účinky u pacientov so zápalovými ochoreniami čriev nie sú známe.

Zdravotnícki pracovníci by mali sledovať u pacientov liečených vedolizumabom novovznikajúce alebo zhoršujúce sa neurologické prejavy a príznaky a zvážiť odporúčanie pacienta na neurologické vyšetrenie, ak sa vyskytnú. Ak existuje podozrenie na PML, liečba vedolizumabom sa musí pozastaviť; ak sa podozrenie potvrdí, liečba sa musí natrvalo ukončiť.

Malignity

U pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou je zvýšené riziko malignít. Imunomodulačné lieky môžu zvýšiť riziko malignít.

Predchádzajúce a súbežné používanie biologických liekov

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní vedolizumabu u pacientov, ktorí predtým dostávali natalizumab alebo rituximab. Ak sa uvažuje o použití vedolizumabu u týchto pacientov, je potrebné postupovať opatrne.

Pacienti, ktorí predtým užívali natalizumab, majú zvyčajne počkať najmenej 12 týždňov pred začatím liečby vedolizumabom, ak pacientov klinický stav neindikuje inak.

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní týkajúce sa súbežného používania vedolizumabu s biologickými imunosupresívami. U týchto pacientov sa preto používanie vedolizumabu neodporúča.

Živé a perorálne vakcíny

V placebom kontrolovanej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch jedna 750 mg dávka vedolizumabu neznížila mieru ochrannej imunity voči vírusu hepatitídy B u účastníkov, ktorí boli očkovaní do svalu 3 dávkami rekombinantného povrchového antigénu hepatitídy B. Jedinci, ktorí dostali vedolizumab, mali nižšiu mieru sérokonverzie po podaní perorálnej inaktivovanej vakcíny proti cholere. Účinok na iné perorálne a nosové vakcíny nie je známy. Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby vedolizumabom u všetkých pacientov aktualizovali všetky imunizácie v súlade s platnými imunizačnými smernicami. Pacienti liečení vedolizumabom môžu naďalej dostávať neživé vakcíny. Neexistujú žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených vedolizumabom. Chrípková vakcína sa má podávať injekčne, v súlade s rutinnou klinickou praxou. Ostatné živé vakcíny sa môžu podávať súbežne s vedolizumabom len vtedy, ak ich prínos výrazne prevažuje nad rizikom.

Indukcia remisie pri Crohnovej chorobe

Indukcia remisie pri Crohnovej chorobe môže u niektorých pacientov trvať až 14 týždňov. Príčiny nie sú úplne známe a je možné, že súvisia so spôsobom účinku. Toto je potrebné vziať do úvahy hlavne u pacientov so závažným aktívnym ochorením pred začatím liečby, ktorí neboli v minulosti liečení antagonistami TNF α (pozri tiež časť 5.1).

Exploratívne analýzy podskupín z klinických skúšaní u pacientov s Crohnovou chorobou naznačujú, že vedolizumab podávaný pacientom, ktorí nie sú súbežne liečení kortikosteroidmi, môže byť menej účinný pre vznik remisie Crohnovej choroby v porovnaní s pacientmi, ktorí už súbežne dostávali kortikosteroidy (bez ohľadu na súbežné podávanie imunomodulátorov, pozri časť 5.1).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 1,48 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere alebo naplnenej injekčnej striekačke Entyvio 108 mg.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vedolizumab sa skúmal u dospelých pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou so súbežným podávaním kortikosteroidov, imunomodulátorov (azatioprin, 6-markaptopurín a metotrexát) a aminosalicylátov. Populačné farmakokinetické analýzy nasvedčujú, že súbežné podávanie týchto látok nemalo klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vedolizumabu. Vplyv vedolizumabu na farmakokinetiku bežných súbežne podávaných liekov sa neštudoval.

Vakcinácie

Živé vakcíny, najmä živé perorálne vakcíny, je potrebné používať opatrne, ak sa súbežne s nimi podáva vedolizumab (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať primeranú antikoncepciu na zabránenie gravidity a pokračovať v jej používaní aspoň počas 18 týždňov od poslednej liečby.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití vedolizumabu u gravidných žien.

V malej prospektívnej pozorovacej štúdii bola miera výskytu závažných vrodených defektov 7,4 % u 99 žien s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou liečených vedolizumabom a 5,6 % u 76 žien s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou liečených inými biologickými liečivami (upravené relatívne riziko (RR) 1,07, 95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,33; 3,52).

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu vedolizumabu počas gravidity, ak prínos jasne neprevyšuje nad akýmkoľvek možným rizikom pre matku aj plod.

Dojčenie

Vedolizumab sa zistil v ľudskom materskom mlieku. Účinky vedolizumabu na dojčené deti a na tvorbu mlieka nie sú známe. V štúdii týkajúcej sa laktácie zameranej len na koncentráciu prítomného vedolizumabu v materskom mlieku, laktujúcich žien s aktívnou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou dostávajúcich vedolizumab, bola koncentrácia vedolizumabu v ľudskom materskom mlieku približne 0,4 % až 2,2 % sérovej koncentrácie u matky získanej z historických štúdií vedolizumabu. Odhadovaná denná dávka vedolizumabu užitá dojčatám bola 0,02 mg/kg/deň, čo je približne 21 % priemernej materskej dennej dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti.

Pri používaní vedolizumabu u dojčiacich žien sa má zvážiť prínos liečby pre matku a možné riziko pre dojča.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch vedolizumabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samičiu a samčiu fertilitu neboli formálne vyhodnotené v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vedolizumab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže u malého počtu pacientov boli hlásené závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (ako napríklad nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, chrípka a sinusitída), bolesť hlavy, nauzea, horúčka, únava, kašeľ, bolesť kĺbov.

U pacientov, ktorí dostávali subkutánne podávaný vedolizumab, sa v porovnaní s bezpečnostným profilom pozorovaným v klinických štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely týkajúce sa celkového bezpečnostného profilu a nežiaducich reakcií s výnimkou reakcií v mieste podania injekcie (pri subkutánnom podávaní).

Tabuľka s nežiaducimi reakciami

Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií sa zakladá na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh a je uvedený podľa tried orgánových systémov. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v nasledujúcich kategóriách frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Časté	Pneumónia, infekcia <i>Clostridium difficile</i> , bronchitída, gastroenteritída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, sinusitída, faryngitída, <i>herpes zoster</i>
	Menej časté	Infekcie dýchacích ciest, vulvovaginálna kandidóza, ústna kandidóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Parestézia
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Orofaryngeálna bolesť, upchaný nos, kašeľ

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
	Neznáme	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Análny absces, análna trhlina, nauzea, dyspepsia, zápcha, distenzia brucha, plynatosť, hemoroidy
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov
	Veľmi zriedkavé	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka, svrbenie, ekzém, erytém, nočné potenie, akné
	Menej časté	Folikulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov
	Časté	Svalové kŕče, bolesti chrbta, svalová slabosť, bolesť končatín
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Horúčka, únava, reakcie v mieste podania injekcie
	Menej časté	Triaška, pocit chladu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

Reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, edému, erytému alebo svrbenia) sa hlásili u 5,1 % pacientov dostávajúcich subkutánne podávaný vedolizumab (združená analýza bezpečnosti). Žiadna z týchto reakcií nevedla k ukončeniu študijnej liečby ani zmenám dávkovacieho režimu. Väčšina reakcií v mieste podania injekcie sa vyriešila do 1 - 4 dní. Po subkutánnom podávaní vedolizumabu sa nehlásili žiadne prípady anafylaxie.

Infekcie

V kontrolovaných štúdiách GEMINI 1 a 2 s intravenózne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu infekcií 0,85 na pacienta na rok u pacientov liečených vedolizumabom a 0,70 na pacienta na rok u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Infekcie pozostávali hlavne z nazofaryngitídy, infekcie horných dýchacích ciest, sinusitídy a infekcií močových ciest. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe vedolizumabom.

V kontrolovaných štúdiách GEMINI 1 a 2 s intravenózne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu závažných infekcií 0,07 na pacienta na rok u pacientov liečených vedolizumabom a 0,06 na pacienta na rok u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. S postupom času nedošlo k žiadnemu významnému nárastu miery výskytu závažných infekcií.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom u dospelých boli hlásené závažné infekcie, ktoré zahŕňujú tuberkulózu, sepsu (niektoré smrteľné), salmonelovú sepsu, listeriú meningitídu a cytomegalovírusovú kolitídu.

V klinických štúdiách so subkutánne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu infekcií 0,26 na pacienta na rok u pacientov liečených vedolizumabom. Najčastejšími infekciami boli nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída a chrípka.

V klinických štúdiách so subkutánne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu závažných infekcií 0,02 na pacienta na rok u pacientov liečených subkutánne podávaným vedolizumabom.

V klinických štúdiách s intravenózne a subkutánne podávaným vedolizumabom bola miera výskytu infekcií u pacientov liečených vedolizumabom s BMI 30 kg/m² a viac vyššia ako u pacientov s BMI menej ako 30 kg/m².

V klinických štúdiách s intravenózne a subkutánne podávaným vedolizumabom bola hlásená mierne vyššia miera výskytu závažných infekcií u pacientov liečených vedolizumabom s predchádzajúcou expozíciou liečbe antagonistami TNF α v porovnaní s pacientmi, ktorí predtým neboli liečení antagonistami TNF α .

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach boli intravenózne podané dávky do 10 mg/kg (približne 2,5-krát vyššie ako odporúčaná dávka). V klinických skúšaniach nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG05.

Mechanizmus účinku

Vedolizumab je imunosupresívny biologický liek selektívny pre črevá. Je to humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na integrín $\alpha_4\beta_7$, ktorý je prednostne exprimovaný na pomocných T-lymfocytoch osídľujúcich črevá. Väzbou na $\alpha_4\beta_7$ na určitých lymfocytoch vedolizumab potláča adhéziu týchto buniek na slizničnú adresínovú bunkovo adhezívnu molekulu-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MAdCAM-1), ale nie na cievnu bunkovo adhezívnu molekulu-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1). MAdCAM-1 je prevažne exprimovaná na bunkách endotelu v črevách a zohráva kritickú úlohu pri osídľovaní tkanív gastrointestinálneho traktu T-lymfocyty. Vedolizumab sa neviaže na integríny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_E\beta_7$, ani nepotláča ich funkciu.

Integrín $\alpha_4\beta_7$ je exprimovaný na diskkrétnej podskupine pamäťových pomocných T-lymfocytov, ktoré prednostne migrujú do gastrointestinálneho (GI) traktu a spôsobujú zápal charakteristický pre ulceróznou kolitídu a Crohnovu chorobu, čo sú chronické zápalové stavy GI traktu sprostredkované imunitnou odpoveďou. Vedolizumab znižuje gastrointestinálny zápal u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou. Potlačenie interakcie $\alpha_4\beta_7$ s MAdCAM-1 pomocou vedolizumabu zabráňuje prestupu pamäťových pomocných T-lymfocytov osídľujúcich črevá cez cievny endotel do parenchýmu u nehumánných primátov a indukovalo reverzibilné 3-násobné zvýšenie počtu týchto buniek v periférnej krvi. Myši prekursor vedolizumabu zmiernil gastrointestinálny zápal u kolitických tamarínov pinčích, modelu ulcerózneho kolitídy.

U zdravých účastníkov štúdie, pacientov s ulceróznou kolitídou alebo pacientov s Crohnovou chorobou vedolizumab nezvyšuje počet neutrofilov, bazofilov, eozinofilov, pomocných B- a cytotoxických T-lymfocytov, celkový počet pamäťových pomocných T-lymfocytov, monocytov alebo NK buniek v periférnej krvi, kde nebola pozorovaná žiadna leukocytóza.

Vedolizumab neovplyvnil imunitný dohľad ani zápal centrálnej nervovej sústavy u experimentálnej autoimúnnej encefalomyelitídy nehumánnych primátov, modelu sklerózy multiplex. Vedolizumab neovplyvnil imunitnú odpoveď na expozíciu antigénu v koži a svale (pozri časť 4.4). Na rozdiel od tohto, vedolizumab potlačil imunitnú odpoveď na gastrointestinálnu expozíciu antigénu u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.4).

Imunogenita

Počas liečby vedolizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti vedolizumabu, z ktorých väčšina je neutralizačná. Tvorba protilátok proti vedolizumabu je spojená so zvýšeným klírensom vedolizumabu a nižšími mierami klinickej remisie.

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach intravenózne podávaného vedolizumabu v dávkach od 0,2 do 10 mg/kg bola u pacientov pozorovaná > 95 % saturácia receptorov $\alpha_4\beta_7$ na podskupinách cirkulujúcich lymfocytov, ktoré sa zúčastňujú imunitnej kontroly v črevách.

Vedolizumab neovplyvnil prestup $CD4^+$ ani $CD8^+$ do CNS, o čom svedčí nezmenený pomer $CD4^+/CD8^+$ v mozgovomiechovom moku pred a po podaní vedolizumabu u zdravých dobrovoľníkov. Tieto údaje sú v súlade so skúšaním u nehumánnych primátov, počas ktorého sa nezistili účinky na imunitnú kontrolu v CNS.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída - vedolizumab na intravenózne podávanie

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej ulceróznej kolitídy (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým podskóre ≥ 2) bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej placebom, ktorá hodnotila ukazovatele účinnosti v 6. a 52. týždni (GEMINI 1). U zaradených pacientov zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo antagonistu TNF α infliximab (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súčasné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov.

S cieľom vyhodnotiť ukazovatele 6. týždňa bolo 374 pacientov randomizovaných dvojitém zaslepením (3:2) na liečbu 300 mg vedolizumabom alebo na podávanie placeba v 0. a 2. týždni. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou (definovaná ako zníženie celkového skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % z východiskovej hodnoty, so sprievodným poklesom podskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 bod alebo absolútnym podskóre rektálneho krvácania ≤ 1 bod) v 6. týždni. Tabuľka 2 uvádza vyhodnotené výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 2. Výsledky účinnosti v 6. týždni v štúdiu GEMINI 1

Ukazovateľ	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinická odpoveď	26 %	47 %*
Klinická remisia [§]	5 %	17 % [†]
Hojenie sliznice [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001[‡]p < 0,05[§]Klinická remisia: Celkové skóre Mayo ≤ 2 body a žiadne individuálne podskóre > 1 bod[¶]Hojenie sliznice: Endoskopické podskóre Mayo ≤ 1 bod

Priaznivý účinok vedolizumabu na klinickú odpoveď, remisiu a hojenie sliznice bol pozorovaný u pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistom TNFα aj u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNFα.

2 skupiny pacientov v rámci GEMINI 1 dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni: pacienti skupiny 1 boli randomizovaní dvojitém zaslepením buď na liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placeba, a pacienti skupiny 2 boli liečení vedolizumabom 300 mg v otvorenej štúdiu. S cieľom vyhodnotiť účinnosť v 52. týždni bolo 373 pacientov zo skupiny 1 a 2, ktorí boli liečení vedolizumabom a dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, randomizovaní dvojitém zaslepením (1:1:1) do 1 z nasledovných režimov začínajúceho v 6. týždni: vedolizumab 300 mg každých 8 týždňov, vedolizumab 300 mg každé 4 týždne, alebo placebo každé 4 týždne. Začínajúc 6. týždňom, pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď a dostávali kortikosteroidy, museli začať s režimom postupného znižovania dávky kortikosteroidov. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 52. týždni. Tabuľka 3 uvádza vyhodnotenú výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti v 52. týždni v štúdiu GEMINI 1

Ukazovateľ	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. každých 8 týždňov n = 122	Vedolizumab i.v. každé 4 týždne n = 125
Klinická remisia	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trvanlivá klinická odpoveď [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Hojenie sliznice	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trvanlivá klinická remisia [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinická remisia bez kortikosteroidov [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Skupina placeba zahŕňa tých účastníkov štúdie, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placeba od 6. týždňa po 52. týždeň.

[†]p < 0,0001[‡]p < 0,001[§]p < 0,05[¶]Trvanlivá klinická odpoveď: Klinická odpoveď v 6. a 52. týždni[#]Trvanlivá klinická remisia: Klinická remisia v 6. a 52. týždni

*Klinická remisia bez kortikosteroidov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy a ktorí prestali užívať kortikosteroidy začnúc 6. týždňom a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počet pacientov bol n = 72 v prípade placeba, n = 70 v prípade vedolizumabu každých 8 týždňov a n = 73 v prípade vedolizumabu každé 4 týždne

Exploratívne analýzy poskytujú dodatočné údaje o kľúčových skúmaných subpopuláciách. Predchádzajúca liečba antagonistom TNFα zlyhala u približne tretiny pacientov. Spomedzi týchto pacientov klinickú remisiu v 52. týždni dosiahlo 37 % liečených vedolizumabom každých 8 týždňov, 35 % liečených vedolizumabom každé 4 týždne a 5 % ktorým bolo podávané placebo. Zlepšenia trvalej klinickej odpovede (47 %, 43 %, 16 %), hojenia sliznice (42 %, 48 %, 8 %), trvalej klinickej remisie (21 %, 13 %, 3 %) a klinickej remisie bez kortikosteroidov (23 %, 32 %, 4 %) sa pozorovali u populácie, u ktorej zlyhala predošlá liečba antagonistom TNFα a ktorá bola liečená

vedolizumabom každých 8 týždňov, vedolizumabom každé 4 týždne, respektíve ktorej bolo podávané placebo.

Pacienti, u ktorých sa neprejavila odpoveď v 6. týždni, zostali v štúdiu a dostávali vedolizumab každé 4 týždne. Klinická odpoveď s použitím čiastočných skóre Mayo bola dosiahnutá v 10. a 14. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených vedolizumabom (32 %, respektíve 39 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (15 %, respektíve 21 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health-related quality of life*, HRQOL) bola hodnotená pomocou dotazníka zápalového ochorenia čriev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), nástroja špecifického pre ochorenie, a pomocou SF-36 a EQ-5D, čo sú generické meradlá. Exploratívna analýza ukázala, že pre skupiny vedolizumabu sa pozorovali klinicky významné zlepšenia, a že zlepšenia boli významne väčšie v porovnaní so skupinou placeba v 6. a 52. týždni pri skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, všetkých podškálach IBDQ (črevné príznaky, systémová funkcia, emocionálna funkcia a sociálna funkcia) a všetkých podškálach SF-36 vrátane súhrnu telesnej zložky (*Physical Component Summary*, PCS) a súhrnu mentálnej zložky (*Mental Component Summary*, MCS).

Predĺženie štúdie

Pacientom, u ktorých došlo k strate odpovede na vedolizumab, keď boli liečení každých 8 týždňov, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 25 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii v 28. a 52. týždni.

Pacientom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po podaní vedolizumabu v 0. a 2. týždni a boli potom randomizovaní na podávanie placeba (v trvaní 6 až 52 týždňov) a došlo u nich k strate odpovede, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 45 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii do 28. týždňa a u 36 % pacientov do 52. týždňa.

Prínos liečby vedolizumabom, hodnotený čiastočným skóre Mayo, klinickou remisiou a klinickou odpoveďou, bol v tejto otvorenej predĺženej štúdiu preukázaný až do 196. týždňa.

Ulcerózna kolitída - vedolizumab na subkutánne podávanie

Účinnosť a bezpečnosť subkutánne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej ulceróznej kolitídy (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým podskóre ≥ 2) bola preukázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu kontrolovanej placebom, ktorá hodnotila ukazovatele účinnosti v 52. týždni (VISIBLE 1). U pacientov zaradených do štúdie VISIBLE 1 ($n = 383$) zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo antagonistov TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súčasné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov.

Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď na liečbu intravenózne podávaným vedolizumabom v 6. týždni v otvorenej štúdiu, boli spôsobilí na randomizáciu. Na vyhodnotenie ukazovateľov v 52. týždni bolo 216 (56,4 %) pacientov randomizovaných a liečených dvojito zaslepeným spôsobom (2:1:1) v1 z nasledujúcich režimov: subkutánne podávaný vedolizumab 108 mg každé 2 týždne, intravenózne podávaný vedolizumab 300 mg každých 8 týždňov alebo placebo.

Východiskové demografické vlastnosti boli pre pacientov v skupinách s vedolizumabom a placebom podobné. Východiskové skóre Mayo bolo medzi 9 až 12 (ťažká ulcerózna kolitída) u približne 62 % a 6 až 8 (stredne ťažká ulcerózna kolitída) u približne 38 % celkovej študijnej populácie.

Primárny ukazovateľ štúdie, klinická remisia, bol definovaný ako celkové skóre Mayo ≤ 2 bodov a žiadne individuálne podskóre > 1 bod v 52. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni indukčnej liečby intravenózne podávaným vedolizumabom. Klinická odpoveď bola definovaná ako zníženie celkového skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % z východiskovej hodnoty, so sprievodným poklesom podskóre rektálneho krvácania o ≥ 1 bod alebo absolútnym podskóre rektálneho krvácania ≤ 2 body a žiadne individuálne podskóre > 1 bod.

Tabuľka 4 uvádza vyhodnotenú výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti v 52. týždni v štúdiu VISIBLE I

Ukazovateľ ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c.108 mg každé 2 týždne n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg každých 8 týždňov n = 54	Predpokladaný ^c rozdiel v liečbe (95 % IS) Vedolizumab s.c. oproti placebo	Hodnota p ^c
Klinická remisia ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Hojenie sliznice ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Trvanlivá klinická odpoveď ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Trvanlivá klinická remisia ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NV)
Klinická remisia bez kortikosteroïdov ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NV)

^aUkazovatele sú uvedené v poradí, v akom bolo vykonané testovanie pevnej sekvencie na kontrolu chyby typu 1 pri 5 %.

^bSkupina placebo zahŕňa účastníkov štúdie, ktorí dostali intravenózne podávaný vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placebo od 6. týždňa po 52. týždeň.

^cPredpokladaný rozdiel v liečbe a hodnota p pre všetky ukazovatele sa zakladá na Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metóde.

^dKlinická remisia: Celkové skóre Mayo ≤ 2 bodov a žiadne individuálne podskóre > 1 bod v 52. týždni

^eHojenie sliznice: Endoskopické podskóre Mayo ≤ 1 bod.

^fTrvanlivá klinická odpoveď: Klinická odpoveď v 6. a 52. týždni.

^gTrvanlivá klinická remisia: Klinická remisia v 6. a 52. týždni.

^hKlinická remisia bez kortikosteroïdov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroïdy a ktorí prestali užívať kortikosteroïdy a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počty pacientov, ktorí užívali perorálne kortikosteroïdy na začiatku štúdie boli n = 24 pre placebo, n = 45 pri subkutánne podávanom vedolizumabe a n = 21 pri intravenózne podávanom vedolizumabe.

NV = nevýznamné (2-stranná hodnota p > 0.05).

Primárne a sekundárne ukazovatele boli analyzované v podskupinách pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNFα (37 %; n = 80) a pacientov, ktorí neboli predtým liečení antagonistom TNFα (63 %; n = 136). Výsledky štúdie u pacientov, ktorí dostávali placebo a subkutánne podávaný vedolizumab v týchto podskupinách, sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Výsledky štúdie VISIBLE 1 v 52. týždni analyzované podľa odpovede na predchádzajúcu liečbu antagonistom TNF α

	Liečba každé 2 týždne	
	Placebo	Vedolizumab s.c.108 mg
Zlyhanie predchádzajúcej liečby antagonistom TNFα	n = 19	n = 39
Klinická remisia	5,3 %	33,3 %
Hojenie sliznice	5,3 %	46,2 %
Trvanlivá klinická odpoveď	15,8 %	66,7 %
Trvanlivá klinická remisia	0 %	2,6 %
Klinická remisia bez kortikosteroidov ^a	8,3 %	27,3 %
Bez predchádzajúcej liečby antagonistom TNFα	n = 37	n = 67
Klinická remisia	18,9 %	53,7 %
Hojenie sliznice	29,7 %	62,7 %
Trvanlivá klinická odpoveď	35,1 %	62,7 %
Trvanlivá klinická remisia	8,1 %	22,4 %
Klinická remisia bez kortikosteroidov ^b	8,3 %	30,4 %

^aPacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF α a ktorí na začiatku štúdie užívali perorálne kortikosteroidy, bolo n = 12 pri placebe a n = 22 pri subkutánne podávanom vedolizumabe.

^bPacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistom TNF α a ktorí na začiatku štúdie užívali perorálne kortikosteroidy bolo n = 12 pri placebe a n = 23 pri subkutánne podávanom vedolizumabe.

Kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQOL) bola hodnotená pomocou dotazníka zápalového ochorenia čriev (IBDQ), nástroja špecifického pre ochorenie a pomocou EuroQol-5 dimenzií (EQ-5D, vrátane EQ-5D VAS), čo je generickým meradlom. Produktivita práce bola hodnotená dotazníkom produktivity práce a porúch aktivity (*Work productivity and activity impairment questionnaire*, WPAI-UC). Pacienti liečení subkutánne podávaným vedolizumabom si vo vyššej miere udržali zlepšenia skóre IBDQ, EQ-5D a WPAI-UC v 52. týždni v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Predĺženie štúdie

Pacienti, ktorí ukončili štúdiu VISIBLE 1, boli spôsobilí na zaradenie do otvorenej, rozšírenej štúdie na vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti subkutánne podávaného vedolizumabu u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Klinická remisia v otvorenej predĺženej štúdii bola definovaná ako čiastočné skóre Mayo ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1 bod.

V tejto otvorenej predĺženej štúdii sa klinická remisia pozorovala u pacientov s ulceróznou kolitídou až 264 týždňov.

Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu VISIBLE 1 a dostávali udržiavaciu liečbu subkutánne podávaným vedolizumabom, bola miera klinickej remisie po 100 týždňoch liečby 75,4 % (52/69).

Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu VISIBLE 1 a dostávali udržiavaciu liečbu intravenózne podávaným vedolizumabom, bola miera klinickej remisie po 100 týždňoch liečby (52 týždňov intravenózne liečby a 48 týždňov subkutánnej liečby) 68,6 % (24/35).

Pacienti v štúdii VISIBLE 1, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, dostali tretiu dávku vedolizumabu 300 mg podanú intravenóznou infúziou v 6. týždni. Z pacientov, ktorí dostali tretiu dávku vedolizumabu 300 mg podanú intravenóznou infúziou v 6. týždni, dosiahlo 79,7 % (114/143) klinickú odpoveď v 14. týždni. Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 14. týždni, boli spôsobilí na

vstup do otvorenej, predĺženej štúdie a dostávali subkutánne podávaný vedolizumab 108 mg každé 2 týždne. U týchto pacientov bola po 62 týždňoch liečby (14 týždňov intravenózne liečby a 48 týždňov subkutánnej liečby) miera klinickej remisie 35,5 % (38/107).

Pacienti v štúdiu VISIBLE 1, ktorí predčasne ukončili štúdiu z dôvodu zlyhania liečby, boli tiež spôsobilí na vstup do otvorenej predĺženej štúdie a subkutánne podávanie vedolizumabu 108 mg každý týždeň. Po 48 týždňoch subkutánnej liečby v otvorenej predĺženej štúdiu bola miera klinickej remisie 16,0 % (4/25).

Crohnova choroba - vedolizumab na intravenózne podávanie

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej Crohnovej choroby (skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] 220 až 450) sa hodnotili vo 2 štúdiách (GEMINI 2 a 3). U zaradených pacientov zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a/alebo antagonistov TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súbežné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych kortikosteroidov, imunomodulátorov a antibiotík.

Štúdia GEMINI 2 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom, ktorá hodnotila ukazovatele účinnosti v 6. a 52. týždni. Pacienti (n = 368) boli randomizovaní dvojitým zaslepením (3:2) na liečbu 2 dávkami 300 mg vedolizumabu alebo na podávanie placeba v 0. a 2. týždni. 2 primárnymi ukazovateľmi boli podiel pacientov v klinickej remisii (definovaná ako skóre CDAI $\leq$ 150 bodov) v 6. týždni a podiel pacientov so zlepšenou klinickou odpoveďou (definovaná ako $\geq$ 100-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) v 6. týždni (pozri Tabuľku 6).

GEMINI 2 obsahovala 2 skupiny pacientov, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni. Pacienti skupiny 1 boli randomizovaní dvojitým zaslepením buď na liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placeba a pacienti skupiny 2 boli liečení vedolizumabom 300 mg v otvorenej štúdiu. S cieľom vyhodnotiť účinnosť v 52. týždni bolo 461 pacientov zo skupiny 1 a 2, ktorí boli liečení vedolizumabom a dosiahli klinickú odpoveď (definovaná ako $\geq$ 70-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) v 6. týždni, randomizovaných dvojitým zaslepením (1:1:1) do 1 z nasledovných režimov začínajúceho v 6. týždni: vedolizumab 300 mg každých 8 týždňov, vedolizumab 300 mg každé 4 týždne, alebo placebo každé 4 týždne. Pacienti, u ktorých sa preukázala klinická odpoveď v 6. týždni, museli začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidov. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 52. týždni (pozri Tabuľku 7).

Štúdia GEMINI 3 bola druhá randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom, ktorá hodnotila účinnosť v 6. a 10. týždni v podskupine pacientov definovanej ako tí, u ktorých zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba a liečba antagonistom TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov), ako aj v celkovej populácii, čo tiež zahrňovalo pacientov, u ktorých zlyhala aspoň 1 konvenčná liečba a neboli nikdy liečení antagonistom TNF α . Pacienti (n = 416), z ktorých bolo približne 75 % takých, u ktorých zlyhala liečba antagonistom TNF α , boli randomizovaní dvojitým zaslepením (1:1) buď na liečbu vedolizumabom 300 mg alebo na podávanie placeba v 0., 2. a 6. týždni. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 6. týždni v subpopulácii, u ktorej zlyhala liečba antagonistami TNF α . Ako je uvedené v Tabuľke 6, hoci nebol dosiahnutý primárny ukazovateľ, exploratívne analýzy ukazujú, že boli pozorované klinicky významné výsledky.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti pre štúdie GEMINI 2 a 3 v 6. týždni a 10. týždni

Štúdia	Placebo	Vedolizumab i.v.
Ukazovateľ		
GEMINI 2 štúdia		
Klinická remisia, týždeň 6		
Celkom	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov)	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Zlepšená klinická odpoveď, týždeň 6		
Celkom	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov)	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Zmena CRP v sére z východiskovej hodnoty po 6. týždeň, medián (μ g/ml)		
Celkom [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 štúdia		
Klinická remisia, týždeň 6		
Celkom [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinická remisia, týždeň 10		
Celkom	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pretrvávajúca klinická remisia ^{#,¶}		
Celkom	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Zlepšená klinická odpoveď, týždeň 6		
Celkom [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Zlyhanie TNF α antagonistu(-ov) [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti nikdy neliečení TNF α antagonistom(-ami) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]štatisticky nevýznamné

[‡]sekundárny ukazovateľ sa má považovať za exploratívny vopred stanoveným postupom štatistického testovania.

[§]štatisticky nevýznamné, ostatné ukazovatele preto neboli štatisticky testované

[¶]n = 157 v prípade placeba a n = 158 v prípade vedolizumabu

[#]Pretrvávajúca klinická remisia: klinická remisia v 6. a 10. týždni

[^]Exploratívna hodnota

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti pre štúdiu GEMINI 2 v 52. týždni

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. každých 8 týždňov n = 154	Vedolizumab i.v. každé 4 týždne n = 154
Klinická remisia	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Zlepšená klinická odpoveď	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinická remisia bez kortikosteroidov [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trvanlivá klinická remisia [¶]	14 %	21 %	16 %

*Skupina placeba zahŕňa tých účastníkov štúdie, ktorí dostali vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placeba od 6. týždňa po 52. týždeň.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remisia bez kortikosteroidov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy a ktorí prestali užívať kortikosteroidy počnúc 6. týždňom a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počet pacientov bol n = 82 v prípade placeba, n = 82 v prípade vedolizumabu každých 8 týždňov a n = 80 v prípade vedolizumabu každé 4 týždne

[¶]Trvanlivá klinická remisia: Klinická remisia pri ≥ 80 % študijných návštev vrátane záverečnej návštevy (52. týždeň)

Exploratívne analýzy skúmali účinky súbežného použitia kortikosteroidov a imunomodulátorov na indukciu remisie vedolizumabom. Liečba kombináciou liečiv, najpozoruhodnejšia pri súbežnom podaní kortikosteroidov, sa zdala byť efektívnejšia pre indukciu remisie Crohnovej choroby v porovnaní so samotným vedolizumabom alebo so súbežne podávanými imunomodulátormi, v prípade ktorých bol v miere remisie vykázaný menší rozdiel v porovnaní s placebom. Miera klinickej remisie v skúšaní GEMINI 2 v 6. týždni bola 10 % (rozdiel v porovnaní s placebom 2 %, 95 % IS: -6, 10) pri podaní bez kortikosteroidov, v porovnaní s 20 %, keď boli súbežne podané kortikosteroidy (rozdiel v porovnaní s placebom 14 %, 95 % IS: -1, 29). V skúšaní GEMINI 3 boli klinické miery remisie pri podaní bez kortikosteroidov 18 % v 6. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 3 %, 95 % IS: -7, 13) a 22 % v 10. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 8 %, 95 % IS: -3, 19), v porovnaní s 20 % v 6. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 11 %, 95 % IS: 2, 20) a 35 % v 10. týždni (rozdiel v porovnaní s placebom 23 %, 95 % IS: 12, 33) pri súbežnom podaní s kortikosteroidmi. Tieto účinky sa pozorovali bez ohľadu na súbežné alebo žiadne podanie imunomodulátorov.

Exploratívne analýzy poskytujú dodatočné údaje o kľúčových skúmaných subpopuláciách. U približne polovice pacientov v GEMINI 2 zlyhala predošlá liečba antagonistom TNFα. Spomedzi týchto pacientov klinickú remisiu v 52. týždni dosiahlo 28 % liečených vedolizumabom každých 8 týždňov, 27 % liečených vedolizumabom každé 4 týždne a 13 % liečených placebom. Zlepšená klinická odpoveď sa dosiahla u 29 %, 38 %, respektíve 21 % a klinická remisia bez kortikosteroidov sa dosiahla u 24 %, 16 %, respektíve 0 %.

Pacienti, u ktorých sa neprejavila odpoveď v 6. týždni v GEMINI 2, boli ponechaní v štúdiu a dostávali vedolizumab každé 4 týždne. Zlepšená klinická odpoveď sa pozorovala v 10. a 14. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených vedolizumabom (16 %, respektíve 22 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (7 %, respektíve 12 %). V týchto časových bodoch neexistoval medzi liečebnými skupinami žiadny významný rozdiel v klinickej remisii. Analýzy klinickej remisie v 52. týždni u pacientov, ktorí nereagovali na liečbu v 6. týždni, ale dosiahli odpoveď v 10. alebo 14. týždni naznačujú, že dávka vedolizumabu v 10. týždni môže byť prínosom pre nereagujúcich pacientov s Crohnovou chorobou.

Exploratívna analýza ukázala, že sa pozorovali klinicky významné zlepšenia u skupín, ktoré dostávali vedolizumab každé 4 týždne a každých 8 týždňov v rámci GEMINI 2, a že zlepšenia boli významne väčšie v porovnaní so skupinou placeba od východiskovej hodnoty po 52. týždeň pri skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, celkovom skóre IBDQ a podškálach IBDQ pre črevné príznaky a systémovú funkciu.

Predĺženie štúdie

Pacientom, u ktorých došlo k strate odpovede na vedolizumab, keď boli liečení každých 8 týždňov v GEMINI 2, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 23 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii v 28. týždni a u 32 % pacientov v 52. týždni.

Pacientom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď po podaní vedolizumabu v 0. a 2. týždni a boli potom randomizovaní na podávanie placebo (v trvaní 6 až 52 týždňov) a došlo u nich k strate odpovede, bolo umožnené vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie a dostávať vedolizumab každé 4 týždne. U 46 % spomedzi týchto pacientov došlo ku klinickej remisii do 28. týždňa a u 41 % pacientov do 52. týždňa.

V tejto otvorenej predĺženej štúdii boli klinická remisia a klinická odpoveď pozorované u pacientov až do 196. týždňa.

Crohnova choroba - vedolizumab na subkutánne podávanie

Účinnosť a bezpečnosť subkutánne podávaného vedolizumabu v liečbe dospelých pacientov so stredne až veľmi ťažkou formou aktívnej Crohnovej choroby (skóre CDAI 220 až 450) sa preukázali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii hodnotiacej ukazovatele účinnosti v 52. týždni (VISIBLE 2). Pacienti zaradení do štúdie VISIBLE 2 (n = 644) mali neprimeranú odpoveď alebo u nich došlo k strate odpovede alebo neznášali jednu z konvenčných liečob zahŕňajúcich kortikosteroidy, imunomodulátory a/alebo antagonistov TNF α (vrátane prvotne nereagujúcich pacientov). Bolo povolené súčasné podávanie pevne stanovených dávok perorálnych aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov.

Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď na otvorenú liečbu intravenózne podávaným vedolizumabom v 6. týždni, boli spôsobilí na randomizáciu. Na vyhodnotenie ukazovateľov v 52. týždni bolo 409 (64 %) pacientov randomizovaných a liečených dvojito zaslepeným spôsobom (2:1) subkutánne podávaným vedolizumabom 108 mg (n = 275) alebo im bolo subkutánne podávané placebo (n = 134) každé 2 týždne.

Východiskové demografické vlastnosti boli pre pacientov v skupinách s vedolizumabom a placebom podobné. Východiskový index CDAI bol > 330 (ťažká Crohnova choroba) u približne 41 % a $\leq$ 330 (stredne ťažká Crohnova choroba) u približne 59 % celkovej študijnej populácie.

Začínajúc 6. týždňom museli pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď (definovanú ako $\geq$ 70-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) a dostávali kortikosteroidy, začať s postupným znižovaním dávky kortikosteroidov. Primárnym ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii (skóre CDAI $\leq$ 150) v 52. týždni. Sekundárnymi ukazovateľmi boli podiel pacientov so zlepšenou klinickou odpoveďou ($\geq$ 100-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote) v 52. týždni, podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov (pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy, ktorí prestali užívať kortikosteroidy a ktorí boli v klinickej remisii) v 52. týždni a podiel pacientov predtým neliečených antagonistami TNF α , ktorí dosiahli klinickú remisiu (skóre CDAI $\leq$ 150) v 52. týždni.

Tabuľka 8 uvádza vyhodnotenú výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti v 52. týždni v štúdiu VISIBLE 2

Ukazovateľ*	Placebo† n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týždne n = 275	Predpokladaný‡ rozdiel v liečbe (95 % IS) Vedolizumab s.c. oproti placebo	Hodnota p‡
Klinická remisia§	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Zlepšená klinická odpoveď#	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NV)
Klinická remisia bez kortikosteroidov**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002‡‡
Klinická remisia u pacientov predtým neliečených antagonistami TNFα††	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591‡‡

*Ukazovatele sú uvedené v poradí, v akom bolo vykonané testovanie pevnej sekvencie na kontrolu chyby typu 1 pri 5 %.

†Skupina placeba zahŕňa účastníkov štúdie, ktorí dostali intravenózne podávaný vedolizumab v 0. a 2. týždni a boli randomizovaní na podávanie placeba od 6. týždňa po 52. týždeň.

‡Predpokladaný rozdiel v liečbe a hodnota p pre všetky ukazovatele sa zakladá na Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metóde.

§Klinická remisia: Skóre CDAI ≤ 150 v 52. týždni.

#Zlepšená klinická odpoveď: ≥ 100-bodový pokles v skóre CDAI oproti východiskovej hodnote (0. týždeň) v 52. týždni.

**Klinická remisia bez kortikosteroidov: Pacienti, ktorí na začiatku užívali perorálne kortikosteroidy a ktorí prestali užívať kortikosteroidy a boli v klinickej remisii v 52. týždni. Počty pacientov, ktorí užívali perorálne kortikosteroidy na začiatku boli n = 44 pre placebo a n = 95 pre subkutánne podávaný vedolizumab.

††Klinická remisia (skóre CDAI ≤ 150 v 52. týždni) u pacientov, ktorí predtým neboli liečení antagonistami TNFα (n = 63 placebo; n = 107 subkutánne podávaný vedolizumab).

‡‡nominálna hodnota p.

NV = nevýznamné (2-stranná hodnota p > 0.05).

Primárne a sekundárne ukazovatele boli analyzované v podskupinách pacientov, ktorí neboli predtým liečení antagonistami TNFα (42 %; n = 170), u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNFα (51 %; n = 210) a u pacientov s predchádzajúcou expozíciou liečbe antagonistami TNFα, ale u ktorých nezlyhala liečba (7 %; n = 29). Výsledky štúdie u pacientov, ktorí dostávali placebo a subkutánne podávaný vedolizumab v týchto podskupinách, sú uvedené v tabuľkách 9 a 10.

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti štúdie VISIBLE 2 v 52. týždni u pacientov, ktorí predtým neboli liečení antagonistom TNFα

Ukazovateľ	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týždne n = 107	Rozdiel v liečbe (95 % IS) Vedolizumab s.c. oproti placebu
Klinická remisia	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Zlepšená klinická odpoveď	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Klinická remisia bez kortikosteroidov**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

**Pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistom TNFα, ktorí na začiatku štúdie užívali perorálne kortikosteroidy, bolo n = 22 pri placebe a n = 39 pri subkutánne podávanom vedolizumabe.

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti štúdie VISIBLE 2 v 52. týždni u pacientov, u ktorých zlyhala liečba antagonistom TNF α

Ukazovateľ	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týždne n = 151	Rozdiel v liečbe (95 % IS) Vedolizumab s.c. oproti placebu
Klinická remisia	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Zlepšená klinická odpoveď	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Klinická remisia bez kortikosteroidov**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

**Pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF α a ktorí na začiatku štúdie užívali perorálne kortikosteroidy, bolo n = 20 pri placebe a n = 52 pri subkutánne podávanom vedolizumabe.

HRQOL bola hodnotená pomocou dotazníka IBDQ, nástroja špecifického pre ochorenie a pomocou EQ-5D (vrátane EQ-5D VAS), čo je generickým meradlom. Produktivita práce bola hodnotená dotazníkom WPAI-CD. Pacienti liečení subkutánne podávaným vedolizumabom si vo vyššej miere udržali zlepšenia skóre IBDQ, EQ-5D a WPAI-CD v 52. týždni v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Predĺženie štúdie

Pacienti, ktorí ukončili štúdiu VISIBLE 2, boli spôsobilí na zaradenie do otvorenej, predĺženej štúdie na vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti subkutánne podávaného vedolizumabu u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Klinická remisia v otvorenej predĺženej štúdii bola definovaná ako skóre Harvey-Bradshaw Indexu (HBI) < 4 body.

V tejto otvorenej predĺženej štúdii sa klinická remisia pozorovala u pacientov s Crohnovou chorobou až 264 týždňov.

Z pacientov, ktorí dokončili štúdiu VISIBLE 2 a dostávali udržiavaciu liečbu subkutánne podávaným vedolizumabom, bola miera klinickej remisie po 100 týždňoch liečby (intravenózna indukčná liečba, po ktorej nasledovala subkutánna udržiavacia liečba) v otvorenej predĺženej štúdii 58,2 % (92/158).

Pacienti v štúdii VISIBLE 2, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni, dostali tretiu dávku vedolizumabu 300 mg podanú intravenóznou infúziou v 6. týždni. Z pacientov, ktorí dostali tretiu dávku vedolizumabu 300 mg podanú intravenóznou infúziou v 6. týždni, dosiahlo 65,1 % (125/192) klinickú odpoveď v 14. týždni. Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 14. týždni, boli spôsobilí na vstup do otvorenej predĺženej štúdie a dostávali subkutánne podávaný vedolizumab 108 mg každé 2 týždne. U týchto pacientov bola po 62 týždňoch liečby (14 týždňov intravenózne liečby a 48 týždňov subkutánnej liečby) miera klinickej remisie 49,2 % (58/118).

Pacienti v štúdii VISIBLE 2, ktorí predčasne ukončili štúdiu z dôvodu zlyhania liečby, boli tiež spôsobilí na vstup do otvorenej predĺženej štúdie a subkutánne podávanie vedolizumabu 108 mg každý týždeň. Po 48 týždňoch subkutánnej liečby v otvorenej predĺženej štúdii bola miera klinickej remisie 17,6 % (12/68).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s vedolizumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika jednej dávky alebo viacnásobných dávok vedolizumabu sa skúmala u zdravých účastníkov a u pacientov so stredne až veľmi aktívnou ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Absorpcia

U pacientov, ktorým bolo intravenózne podaných 300 mg vedolizumabu ako 30-minútová intravenózna infúzia v 0. a 2. týždni, priemerné minimálne koncentrácie v sére v 6. týždni boli 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) u ulceróznej kolitídy a 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) u Crohnovej choroby. V štúdiách s intravenózne podávaným vedolizumabom začínúc 6. týždňom pacienti dostávali 300 mg vedolizumabu podávaných intravenózne každých 8 týždňov alebo každé 4 týždne. U pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné minimálne rovnovážne koncentrácie v sére 11,2 µg/ml (SD ± 7,24), respektíve 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). U pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné minimálne rovnovážne koncentrácie v sére 13,0 µg/ml (SD ± 9,08), respektíve 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).

V štúdiách u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou, ktorým bol subkutánne podávaný vedolizumab, dostávali pacienti začínúc 6. týždňom 108 mg subkutánne podávaný vedolizumab každé 2 týždne. Priemerné minimálne rovnovážne koncentrácie v sére boli 35,8 µg/ml (SD ± 15,2) u pacientov s ulceróznou kolitídou a 31,4 µg/ml (SD ± 14,7) u pacientov s Crohnovou chorobou. Biologická dostupnosť vedolizumabu po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 108 mg v porovnaní s jednorazovou dávkou podanou intravenózne bola približne 75 %. Medián času do dosiahnutia maximálnej sérovej koncentrácie (t_{max}) bol 7 dní (rozsah 3 až 14 dní) a priemerná maximálna koncentrácia v sére (C_{max}) bola 15,4 µg/ml (SD ± 3,2).

Distribúcia

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že distribučný objem vedolizumabu je približne 5 litrov. Väzba vedolizumabu na plazmatické bielkoviny nebola preskúmaná. Vedolizumab je terapeutická monoklonálna protilátka a neočakáva sa, že sa viaže na bielkoviny plazmy.

Vedolizumab neprechádza hematoencefalickou bariérou po intravenóznom podaní. Vedolizumab 450 mg podaný intravenózne nebol zistený v mozgovomiechovom moku zdravých účastníkov.

Eliminácia

Populačné farmakokinetické analýzy vychádzajúce z údajov z intravenózneho a subkutánneho podávania naznačujú, že klírens vedolizumabu je približne 0,162 l/deň (lineárnou cestou eliminácie) a polčas v sére je 26 dní. Presná cesta vylučovania vedolizumabu nie je známa. Populačné farmakokinetické analýzy nasvedčujú, že aj keď nízka hladina albumínu, vyššia telesná hmotnosť a predchádzajúca liečba liekmi proti TNF môžu zvýšiť klírens vedolizumabu, veľkosť ich účinkov sa nepovažuje za klinicky významnú.

Linearita

Vedolizumab vykazoval lineárnu farmakokinetiku pri koncentráciách v sére vyšších ako 1 µg/ml.

Osobitné populácie

Na základe populačných farmakokinetických analýz, vek nemá vplyv na klírens vedolizumabu u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou. Neboli vykonané žiadne formálne štúdie na preskúmanie účinkov poškodením obličiek alebo pečene na farmakokinetiku vedolizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Dlhodobé štúdie s vedolizumabom na zvieratách na posúdenie jeho karcinogénneho potenciálu neboli vykonané, pretože neexistujú farmakologicky reagujúce modely pre monoklonálne protilátky.

U farmakologicky reagujúceho druhu (makakov) v 13- a 26-týždňových toxikologických štúdiách nebol nájdený žiadny dôkaz bunkovej hyperplázie alebo systémovej imunomodulácie, ktoré by mohli prípadne súvisieť s onkogenézou. Okrem toho, nenašli sa žiadne účinky vedolizumabu na rýchlosť proliferácie alebo cytotoxicitu ľudskej nádorovej bunkovej línie exprimujúcej integrín $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

S vedolizumabom sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie fertility na zvieratách. V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u makakov nemožno vyvodiť žiadny definitívny záver týkajúci sa samčích pohlavných orgánov. Vzhľadom na to, že vedolizumab sa neviaže na tkanivo samčích/mužských pohlavných orgánov u opice a človeka, a vzhľadom na neporušenú fertilitu samcov pozorovanú u myši s knockoutom integrínu β_7 , sa neočakáva, že vedolizumab ovplyvní mužskú fertilitu.

Podávanie vedolizumabu gravidným makakom počas väčšiny priebehu gravidity nevedlo k nájdeniu žiadnych dôkazov o účinkoch na teratogenitu, prenatalný alebo postnatálny vývoj mláďat do veku až 6 mesiacov. Nízke hladiny (< 300 $\mu\text{g/l}$) vedolizumabu sa zistili na 28. deň po pôrode v mlieku troch z jedenástich makakov liečených vedolizumabom 100 mg/kg podávaným každé 2 týždne. Nezistili sa u žiadneho zvieraťa, ktoré dostalo 10 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)

dihydrát citranu sodného (E 331)

L-histidín

L-histidín monohydrochlorid

L-arginín hydrochlorid

Polysorbát 80 (E 433)

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Naplnené injekčné striekačky alebo naplnené perá uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

Ak je to potrebné, jedna naplnená injekčná striekačka alebo jedno naplnené pero sa môžu nechať mimo chladničky chránené pred svetlom pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu až 7 dní. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero nepoužívajte, ak boli mimo chladničky dlhšie ako 7 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčný roztok v 1 ml injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou tenkostennou 1,27 cm ihlou hrúbky 27 G. Striekačka má gumový kryt na ihlu a je zabalená v plastovom obale a má gumovú zátku.

Naplnená injekčná striekačka s vedolizumabom na subkutánne podanie je jednodávkový, jednorazový systém na podávanie lieku s manuálnym obsluhovaním injekcie. Každá naplnená injekčná striekačka je vybavená bezpečnostnou pomôckou, ktorá sa po ukončení podávania injekcie aktivuje a zakryje a uzamkne kryt nad ihlou.

Balenia obsahujúce 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky a multibalenia obsahujúce 6 (6 balení po 1) naplnených injekčných striekačiek.

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Injekčný roztok v naplnenom pere v 1 ml injekčnej striekačke zo skla typu I s pripevnenou tenkostennou 1,27 cm ihlou hrúbky 27 G. Striekačka má gumový kryt na ihlu a je zabalená v plastovom obale a má gumovú zátku.

Naplnené pero na subkutánne podanie vedolizumabu je jednodávkový, jednorazový systém na podávanie lieku s mechanickým obsluhovaním injekcie. Každé naplnené pero je vybavené automatickým chráničom ihly, ktorý po odstránení pomôcky z miesta podania injekcie zakryje ihlu a uzamkne sa.

Balenia obsahujúce 1, 2 alebo 6 naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na podanie

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného pera z chladničky počkajte 30 minút pred podaním injekcie, aby roztok dosiahol izbovú teplotu.

Naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero nenechávajte na priamom slnečnom svetle.

Neuchovávajú v mrazničke. Nepoužívajte, ak bol liek zmrazený.

Pred podaním vizuálne skontrolujte, či roztok neobsahuje pevné častice a nie je zafarbený. Roztok má byť bezfarebný až žltý. Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku ani naplnené pero s prítomnými pevnými časticami alebo sfarbením.

Každá naplnená injekčná striekačka alebo každé naplnené pero je len na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/14/923/002: 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/14/923/003: 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/14/923/004 Multibalenie: 6 (6 balení po 1) naplnených injekčných striekačiek

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/14/923/005: 1 naplnené pero
EU/1/14/923/006: 2 naplnené perá
EU/1/14/923/007: 6 naplnených pier

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA (300 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
vedolizumab

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg vedolizumabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 60 mg vedolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Sacharóza, L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/923/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY (300 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
vedolizumab
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

300 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA (108 mg) (OKREM MULTIBALENÍ)

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vedolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mg vedolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entyvio 108 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (S BLUE BOXOM) (108 mg)
(6 x 1 NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY)**

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vedolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mg vedolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 6 (6 balení po 1) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/923/004 (6 x 1 naplnená injekčná striekačka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entyvio 108 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU) - NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (108 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vedolizumab

2. LIEČIVO

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mg vedolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

Súčasť multibalenia – nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/923/004 (6 x 1 naplnená injekčná striekačka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entyvio 108 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA (NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA) (108 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
vedolizumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logo Takeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Len na jednorazové použitie.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ STRIEKAČKY (108 mg)
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Entyvio 108 mg injekcia
Vedolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,68 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA - NAPLNENÉ PERO (108 mg)****1. NÁZOV LIEKU**

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere
vedolizumab

2. LIEČIVO

Každé naplnené pero obsahuje 108 mg vedolizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnené pero
2 naplnené perá
6 naplnených pier

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

EU/1/14/923/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Entyvio 108 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA (NAPLNENÉ PERO) (108 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere
vedolizumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S (ako logo Takeda)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Len na jednorazové použitie.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK PERA (108 mg)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Entyvio 108 mg injekcia
Vedolizumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,68 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Entyvio 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok vedolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Entyvio
3. Ako sa Entyvio bude podávať
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Entyvio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa

Čo je Entyvio

Entyvio obsahuje liečivo „vedolizumab“. Vedolizumab patrí do skupiny biologických liekov nazývaných monoklonálne protilátky (*monoclonal antibodies*, MAbs).

Ako Entyvio účinkuje

Entyvio účinkuje blokovaním bielkoviny na povrchu bielych krviniek, ktorá spôsobuje zápal u ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby a pouchitídy. To znižuje rozsah zápalu.

Na čo sa Entyvio používa

Entyvio sa u dospelých používa na liečbu prejavov a príznakov:

- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej ulceróznej kolitídy
- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej Crohnovej choroby
- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej pouchitídy

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal hrubého čreva. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal tráviaceho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

Pouchitída

Pouchitída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal vo výstelke vrečka vytvoreného počas chirurgického zákroku na liečbu ulceróznej kolitídy. Ak máte pouchitídu, najprv vám môžu byť podané antibiotiká. Ak na liečbu antibiotikami dostatočne neodpovedáte, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Entyvio

Nepoužívajte Entyvio

- ak ste alergický na vedolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte aktívnu závažnú infekciu - ako TB (tuberkulóza), otravu krvi, závažnú hnačku a vracanie (gastroenteritída), infekciu nervového systému.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Entyvio, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Obráťte sa ihneď na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, keď dostávate tento liek prvýkrát, počas liečby a medzi dávkami:

- ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie, strata zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ruke alebo nohe, poruchy chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca necitlivosť, zníženie alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Všetky tieto príznaky môžu signalizovať **závažné a potenciálne smrteľné ochorenie mozgu** známe ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).
- ak máte **infekciu**, alebo si myslíte, že máte infekciu - prejavy zahŕňajú triašku, chvenie, pretrvávajúci kašeľ alebo vysokú horúčku. Ak sa neliečia, niektoré infekcie sa môžu zhoršiť na závažné alebo možno i život ohrozujúce formy.
- ak sa u vás vyskytnú prejavy **alergickej alebo inej reakcie na podanie infúzie**, ako je sipot, ťažkosti s dýchaním, žihľavka, svrbenie, opuch alebo závraty. Tieto prejavy sa môžu objaviť počas infúzie alebo po nej. Podrobnejšie informácie nájdete v časti 4, o infúzii a alergických reakciách.
- ak máte byť **očkovaní**, alebo ste v poslednom čase boli očkovaní. Entyvio môže mať vplyv na vašu reakciu na očkovanie.
- ak máte rakovinu, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Entyvio.
- ak sa necítite lepšie, keďže liečba vedolizumabom môže u niektorých pacientov s veľmi aktívnou formou Crohnovej choroby trvať až 14 týždňov.

Deti a dospelí

Neodporúča sa používať Entyvio u detí alebo dospievajúcich (vek menej ako 18 rokov) vzhľadom na nedostatok informácií týkajúcich sa použitia tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Entyvio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- Entyvio sa nemá podávať s inými biologickými liekmi, ktoré potláčajú imunitu, keďže nie sú známe účinky takejto kombinácie.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti užívali:

- natalizumab (liek, ktorý sa používa na sklerózu multiplex) alebo
- rituximab (liek, ktorý sa používa na určité druhy rakoviny a reumatoidnej artritídy).

Váš lekár rozhodne, či môžete dostať Entyvio.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Nie sú známe účinky Entyvia u tehotných žien. Preto sa neodporúča používať tento liek počas tehotenstva. Vy a váš lekár rozhodnete, či prínos pre vás výrazne prevažuje nad potenciálnym rizikom pre vás a vaše dieťa.

Ak ste ženou vo fertilnom veku, odporúčame vám vyhnúť sa tehotenstvu počas používania Entyvia. Používajte primeranú antikoncepciu počas liečby a po dobu aspoň 4,5 mesiaca od poslednej liečby.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Entyvio prechádza do materského mlieka. Nie je dostatočné množstvo informácií o tom, aký účinok to môže mať na vaše dieťa a na tvorbu mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Entyviom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre vaše dieťa a prínosu liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Malý počet pacientov pociťoval závraty po podaní Entyvia. Ak pociťujete závraty, nejazdite motorovým vozidlom, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Entyvio obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 3,31 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke Entyvia 300 mg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Entyvio bude podávať

Kolko Entyvia dostanete

Liečba Entyviom je rovnaká u ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby a pouchitídy.

Odporúčaná dávka je 300 mg Entyvia podaného nasledovne (pozri tabuľku nižšie):

Číslo liečby (infúzie)	Načasovanie liečby (infúzie)
1. liečba	0 týždňov
2. liečba	2 týždne po 1. liečbe
3. liečba	6 týždňov po 1. liečbe
Ďalšie liečby	Každých 8 týždňov

Váš lekár môže rozhodnúť, že zmení tento rozvrh liečby v závislosti od účinku Entyvia u vás.

- Infúziu vám podá váš lekár alebo zdravotná sestra, do 1 zo žíl na ruke (intravenózna infúzia) počas približne 30 minút.
- V prípade prvých 2 infúzií vás bude váš lekár alebo zdravotná sestra pozorne sledovať počas infúzie a počas približne 2 hodín po jej ukončení. V prípade všetkých ďalších infúzií (po prvých 2), budete sledovaní počas infúzie a počas približne 1 hodiny po jej ukončení.

Ak zabudnete alebo vynecháte infúziu Entyvia

Ak zabudnete alebo vynecháte termín na podanie infúzie, čo najskôr si dohodnite ďalší termín.

Ak prestanete používať Entyvio

Neprestávajte používať Entyvio bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov:

- alergické reakcie (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí) – prejavy môžu zahŕňať: sipot alebo ťažkosti s dýchaním, žihľavku, svrbenie kože, opuch, pocit nevoľnosti, bolesť v mieste infúzie, sčervenanie pokožky a
- infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí) – prejavy môžu zahŕňať: triašku alebo chvenie, vysokú horúčku alebo vyrážku.

Ďalšie vedľajšie účinky

Čo najskôr povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- prechladnutie,
- bolesť kĺbov,
- bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 ľudí)

- zápal pľúc,
- infekcia hrubého čreva spôsobená baktériou *Clostridium difficile*,
- horúčka,
- infekcie hrudníka,
- zmeny spôsobu, akým pracuje vaša pečeň, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch),
- únava,
- kašeľ,
- chrípka (influenza),
- bolesti chrbta,
- bolesť hrdla,
- infekcie prínosových dutín,
- svrbenie,
- vyrážka a sčervenanie,
- bolesť končatín,
- svalové kŕče,
- svalová slabosť,
- infekcia hrdla,
- žalúdočná chrípka,
- análna infekcia,
- análna bolesť,
- tvrdá stolica,
- nafúknutý žalúdok,
- plynatosť,
- vysoký krvný tlak,
- pichanie alebo mravčenie,

- pálenie záhy,
- hemoroidy,
- upchatý nos,
- ekzém,
- nočné potenie,
- akné (vyrážky),
- rektálne krvácanie,
- nepríjemný pocit na hrudníku,
- pásový opar (*herpes zoster*).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 zo 100 ľudí)

- sčervenanie a citlivosť vlasových folikulov,
- kvasinkové infekcie hrdla a úst,
- vaginálne infekcie,
- rozmazané videnie (strata ostrosti videnia).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 000 ľudí)

- náhla, závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, opuch, rýchly tep srdca, potenie, pokles krvného tlaku, točenie hlavy, stratu vedomia a kolaps (anafylaktická reakcia a anafylaktický šok),
- zápal pečene (hepatitída). Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne výsledky pečeňových testov, zožltnutie očí alebo kože (žltacka), bolesť na pravej strane oblasti brucha, podliatiny.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- ochorenie pľúc spôsobujúce dýchavičnosť (intersticiálna choroba pľúc).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Entyvio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Entyvio podáva lekár alebo zdravotná sestra a pacienti by nemali uchovávať Entyvio alebo ním manipulovať.

Entyvio je určené len na jednorazové použitie.

Neotvorená injekčná liekovka: Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituované a nariedené roztoky: Použite okamžite. Ak to nie je možné, rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke sa môže uchovávať až 8 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C. Nariedený roztok v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa môže uchovávať do 12 hodín pri izbovej teplote nie vyššej ako 25 °C alebo do 24 hodín v chladničke (2 °C - 8 °C) alebo do 12 hodín pri izbovej teplote a v chladničke (2 °C - 8 °C) kombinovane, celkovo 24 hodín. Táto 24-hodinová doba môže zahŕňať až 8 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C pre rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke a až 12 hodín pri teplote 20 °C - 25 °C pre zriedený roztok v infúznom vaku, pričom infúzny vak sa musí

uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C) počas zvyšného obdobia v rámci týchto 24 hodín. Akýkoľvek čas, počas ktorého sa roztok uchovával v injekčnej liekovke, sa má odčítať od času, počas ktorého môže byť roztok uchovávaný v infúznom vaku.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Nepoužívajte tento liek, ak pred podaním v roztoku spozorujete akékoľvek častice alebo zmenu zafarbenia (roztok má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až slabozltý).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Entyvio obsahuje

- **Liečivo** je vedolizumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 300 mg vedolizumabu.
- **Ďalšie zložky** sú L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, sacharóza a polysorbát 80 (E 433). Pozri časť 2 „Entyvio obsahuje polysorbát 80“.

Ako vyzerá Entyvio a obsah balenia

- Entyvio je biely alebo belavý prášok na koncentrát na infúzny roztok, dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a plastovým viečkom.
- Jedno balenie Entyvia obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: +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 ehf.
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo formátoch vhodných pre nevidiacich alebo slabozrakých pacientov a vyžiadať si ju možno od príslušného miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na rekonštitúciu a infúziu

1. Keď pripravujete roztok Entyvia na intravenóznú infúziu, použite aseptický postup.
2. Odstráňte vyklápacie viečko z injekčnej liekovky a utrite tampónom napusteným alkoholom. Rekonštituuje vedolizumab so 4,8 ml sterilnej vody na injekcie pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) pomocou striekačky s ihlou 21G-25G.
3. Vpichnete ihlu do injekčnej liekovky cez stred zátky a usmernite prúd tekutiny na stenu liekovky, aby sa predišlo nadmernému speneniu.
4. jemne krúžite injekčnou liekovkou aspoň 15 sekúnd. Liekovkou silno netrepte, ani ju neprevracajte.
5. Nechajte injekčnú liekovku položenú po dobu až 20 minút pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C), aby mohlo dôjsť k rekonštitúcii a aby sa usadila pena; počas tejto doby môžete krúžiť liekovkou a kontrolovať, či došlo k rozpusteniu. Ak nedôjde k úplnému rozpusteniu po 20 minútach, na rozpustenie počkajte ďalších 10 minút.
6. Pred riedením vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Roztok má byť číry alebo opaleskujúci, bezfarebný až slabozltý a bez viditeľných častíc. Rekonštituovaný roztok nezvyčajnej farby alebo s obsahom častíc sa nesmie podávať.
7. Po rozpustení liekovku 3-krát jemne prevráťte.
8. Ihneď odoberte 5 ml (300 mg) rekonštituovaného Entyvia pomocou striekačky s ihlou 21G-25G.
9. Pridajte 5 ml (300 mg) rekonštituovaného Entyvia do 250 ml sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne pomiešajte infúzny vak (z infúzneho vaku sa nemusí odobrať 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pred pridaním lieku Entyvia). K pripravenému infúznemu roztoku ani k intravenózne infúznej súprave nepridávajte iné lieky. Infúzny roztok podávajte po dobu 30 minút.

Po rekonštitúcii sa má infúzny roztok použiť čo najskôr.

	Podmienky na uchovávanie	
	V chladničke (2 °C – 8 °C)	20 °C - 25 °C
Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke	8 hodín	Neuchovávajte ¹
Nariedený roztok v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)	24 hodín ^{2,3}	12 hodín ²

¹ Povolených je až 30 minút po rekonštitúcii

² Pre tento čas sa predpokladá, že rekonštituovaný roztok sa ihneď nariedi v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a uchováva sa len v infúznom vaku. Akýkoľvek čas, počas ktorého sa roztok uchovával v injekčnej liekovke, sa má odčítat' od času, počas ktorého môže byť roztok uchovávaný v infúznom vaku.

³ Tento čas môže zahŕňať až 12 hodín pri teplote 20 °C - 25 °C.

Neuchovávajte v mrazničke. Neuchovávajte akúkoľvek nepoužitú časť rekonštituovaného roztoku alebo infúzneho roztoku na ďalšie použitie.

Každá injekčná liekovka je len na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke vedolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Entyvio
3. Ako používať Entyvio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Entyvio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa

Čo je Entyvio

Entyvio obsahuje liečivo „vedolizumab“. Vedolizumab patrí do skupiny biologických liekov nazývaných monoklonálne protilátky (*monoclonal antibodies*, MAbs).

Ako Entyvio účinkuje

Entyvio účinkuje blokovaním bielkoviny na povrchu bielych krviniek, ktorá spôsobuje zápal u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby. To znižuje rozsah zápalu.

Na čo sa Entyvio používa

Entyvio sa u dospelých používa na liečbu prejavov a príznakov:

- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej ulceróznej kolitídy
- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej Crohnovej choroby.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal hrubého čreva. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal tráviaceho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Entyvio

Nepoužívajte Entyvio

- ak ste alergický na vedolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte aktívnu závažnú infekciu - ako TB (tuberkulóza), otravu krvi, závažnú hnačku a vracanie (gastroenteritída), infekciu nervového systému.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Entyvio, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Obráťte sa ihneď na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, keď používate tento liek prvýkrát, počas liečby a medzi dávkami:

- ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie, strata zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ruke alebo nohe, poruchy chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca necitlivosť, zníženie alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Všetky tieto príznaky môžu signalizovať **závažné a potenciálne smrteľné ochorenie mozgu** známe ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).
- ak máte **infekciu**, alebo si myslíte, že máte infekciu - prejavy zahŕňajú triašku, chvenie, pretrvávajúci kašeľ alebo vysokú horúčku. Ak sa neliečia, niektoré infekcie sa môžu zhoršiť na závažné alebo možno i život ohrozujúce formy.
- ak sa u vás vyskytnú prejavy **alergickej reakcie** ako je sipot, ťažkosti s dýchaním, žihľavka, svrbenie, opuch alebo závraty. Podrobnejšie informácie nájdete v časti 4, o alergických reakciách.
- ak máte byť **očkovaní**, alebo ste v poslednom čase boli očkovaní. Entyvio môže mať vplyv na vašu reakciu na očkovanie.
- ak máte rakovinu, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Entyvio.
- ak sa necítite lepšie, keďže liečba vedolizumabom môže u niektorých pacientov s veľmi aktívnou formou Crohnovej choroby trvať až 14 týždňov.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Entyvio u detí alebo dospievajúcich (vek menej ako 18 rokov) vzhľadom na nedostatok informácií týkajúcich sa použitia tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Entyvio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

- Entyvio sa nemá podávať s inými biologickými liekmi, ktoré potláčajú imunitu, keďže nie sú známe účinky takejto kombinácie.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti užívali:

- natalizumab (liek, ktorý sa používa na sklerózu multiplex) alebo
- rituximab (liek, ktorý sa používa na určité druhy rakoviny a reumatoidnej artritídy).

Váš lekár rozhodne, či môžete dostať Entyvio.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Nie sú známe účinky Entyvia u tehotných žien. Preto sa neodporúča používať tento liek počas tehotenstva. Vy a váš lekár rozhodnete, či prínos pre vás výrazne prevažuje nad potenciálnym rizikom pre vás a vaše dieťa.

Ak ste ženou vo fertilnom veku, odporúčame vám vyhnúť sa tehotenstvu počas používania Entyvia. Používajte primeranú antikoncepciu počas liečby a po dobu aspoň 4,5 mesiaca od poslednej liečby.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Entyvio prechádza do materského mlieka. Nie je dostatočné množstvo informácií o tom, aký účinok to môže mať na vaše dieťa a na tvorbu mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Entyviom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre vaše dieťa a prínosu liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Malý počet pacientov pociťoval závraty po podaní Entyvia. Ak pociťujete závraty, nejazdite motorovým vozidlom, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Entyvio 108 mg injekčný roztok obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Entyvio obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1,48 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke Entyvia 108 mg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Entyvio

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vy alebo váš opatrovatel' budete poučení o tom, ako používať Entyvio injekcie pod kožu (subkutánne injekcie).

Koľko Entyvia dostanete

Liečba Entyviom je rovnaká u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Odporúčaná dávka je 108 mg Entyvia podaného subkutánnou injekciou každé 2 týždne.

- Na začiatku liečby vám lekár podá začiatkové dávky Entyvia infúziou do žily na ruke (intravenózna infúzia) počas približne 30 minút.
- Po aspoň 2 intravenózných infúziách môžete začať dostávať Entyvio subkutánnou injekciou. Prvá subkutánná injekcia sa podá v čase ďalšej plánovanej intravenózne infúzie a potom každé 2 týždne.

Injekčné podávanie Entyvia

Subkutánnu injekciu si môžete po výškolení o podávaní podávať sami alebo vám ju môže podávať váš opatrovatel'. Návod je uvedený na konci tejto písomnej informácie.

Ak zabudnete použiť alebo vynecháte injekciu Entyvia

Ak zabudnete alebo vynecháte dávku, podajte si injekciu čo najskôr a potom každé 2 týždne.

Ak prestanete používať Entyvio

Neprestávajte používať Entyvio bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov:

- alergické reakcie (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí) - prejavy môžu zahŕňať: sipot alebo ťažkosti s dýchaním, žihľavku, svrbenie kože, opuch, pocit nevoľnosti, sčervenanie pokožky a
- infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí) - prejavy môžu zahŕňať: triašku alebo chvenie, vysokú horúčku alebo vyrážku.

Ďalšie vedľajšie účinky

Čo najskôr povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- prechladnutie,
- bolesť kĺbov,
- bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 ľudí)

- zápal pľúc,
- infekcia hrubého čreva spôsobená baktériou *Clostridium difficile*,
- horúčka,
- infekcie hrudníka,
- zmeny spôsobu, akým pracuje vaša pečeň, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch),
- únava,
- kašeľ,
- chrípka (influenza),
- bolesti chrbta,
- bolesť hrdla,
- infekcie prínosových dutín,
- svrbenie,
- vyrážka a sčervenanie,
- bolesť končatín,
- svalové kŕče,
- svalová slabosť,
- infekcia hrdla,
- žalúdočná chrípka,
- análna infekcia,
- análna bolesť,
- tvrdá stolica,
- nafúknutý žalúdok,
- plynatosť,
- vysoký krvný tlak,
- pichanie alebo mravčenie,
- pálenie záhy,
- hemoroidy,
- upchatý nos,
- ekzém,
- nočné potenie,

- akné (vyrážky),
- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, sčervenania alebo svrbenia),
- pásový opar (*herpes zoster*).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 zo 100 ľudí)

- sčervenanie a citlivosť vlasových folikulov,
- kvasinkové infekcie hrdla a úst,
- vaginálne infekcie,
- rozmazané videnie (strata ostrosti videnia).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 000 ľudí)

- náhla, závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, opuch, rýchly tep srdca, potenie, pokles krvného tlaku, točenie hlavy, stratu vedomia a kolaps (anafylaktická reakcia a anafylaktický šok),
- zápal pečene (hepatitída). Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne výsledky pečeňových testov, zožltnutie očí alebo kože (žltacka), bolesť na pravej strane oblasti brucha, podliatiny.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- ochorenie pľúc spôsobujúce dýchavičnosť (intersticiálna choroba pľúc).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Entyvio

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Entyvio je určené len na jednorazové použitie.
- Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Naplnenú injekčnú striekačku (naplnené injekčné striekačky) uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Ak je to potrebné, jedna naplnená injekčná striekačka sa môže nechať mimo chladničky chránená pred svetlom pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu až 7 dní. Nepoužívajte ju, ak bola mimo chladničky dlhšie ako 7 dní.
- Neuchovávať v mrazničke. Nenechávať na priamom slnečnom svetle.
- Nepoužívajte tento liek, ak pred podaním v roztoku spozorujete akékoľvek častice alebo zmenu zafarbenia (roztok má byť bezfarebný až žltý).
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Entyvio obsahuje

- **Liečivo** je vedolizumab. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 108 mg vedolizumabu.
- **Ďalšie zložky** sú monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Entyvio 108 mg injekčný roztok obsahuje sodík“ a Entyvio obsahuje polysorbát 80“.

Ako vyzerá Entyvio a obsah balenia

- Entyvio je bezfarebný až žltý injekčný roztok dodávaný v sklenenej naplnenej injekčnej striekačke s ochrannou pomôckou na ihlu, ktorá sa po ukončení podávania injekcie aktivuje vysunutím a uzamknutím chrániča nad ihlou. Injekčná striekačka má gumový kryt ihly zabalený v plastovom obale a gumovú zátku.
- Entyvio je dostupné v škatuľkách obsahujúcich 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky a v multibaleníach obsahujúcich 6 (6 x 1) naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.: +36 1 270 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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo formátoch vhodných pre nevidiacich alebo slabozrakých pacientov a vyžiadať si ju možno od príslušného miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

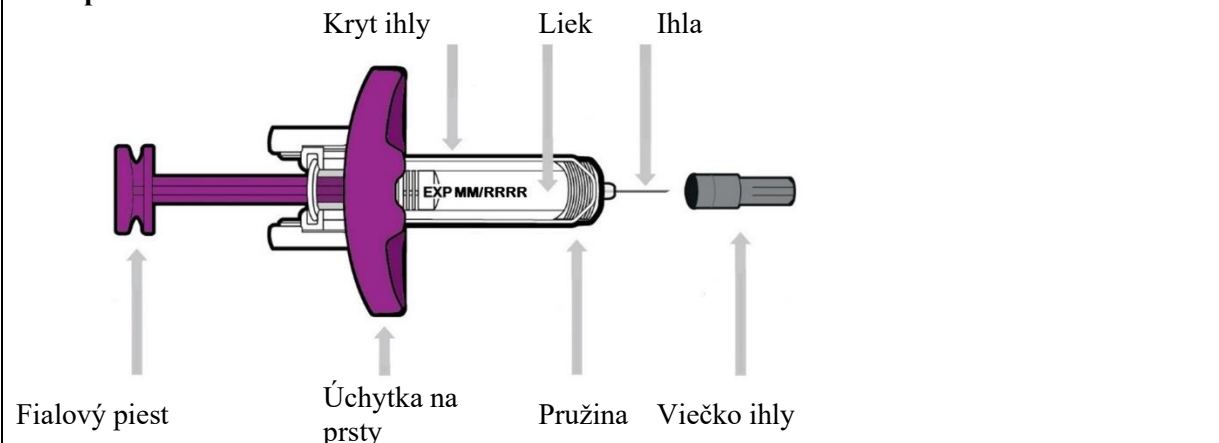
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Návod na použitie:

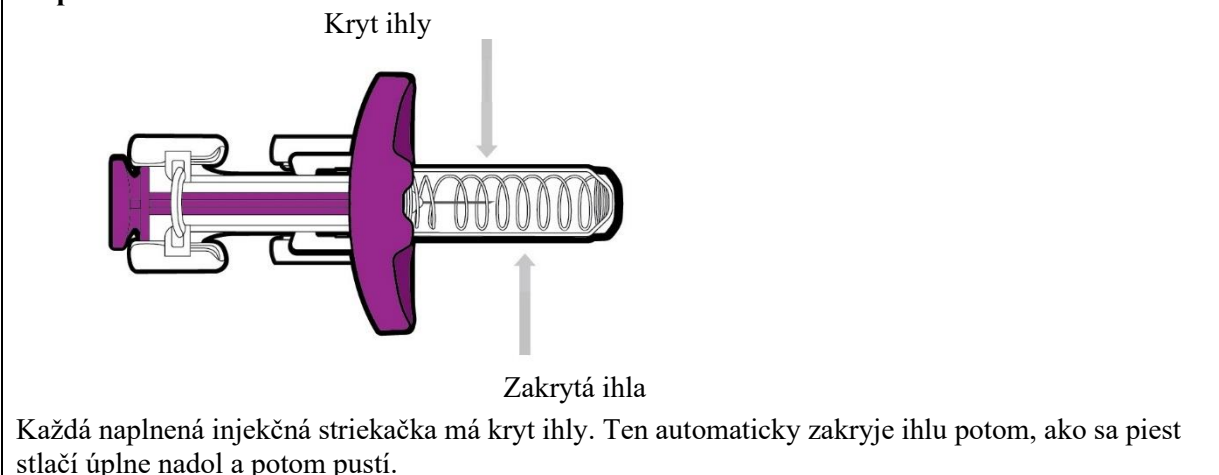
Pred podaním injekcie si prečítajte a dodržiavajte tieto pokyny. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vám ukážu, ako používať naplnenú injekčnú striekačku Entyvio predtým, ako ju použijete prvýkrát.

Vaša jednodávková naplnená injekčná striekačka Entyvio

Pred použitím



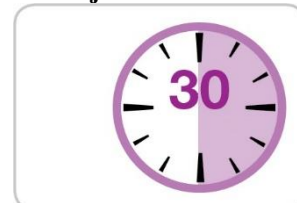
Po použití



1) Položte si všetko, čo potrebujete na podanie injekcie, na čistý a rovný povrch

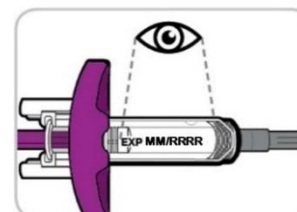
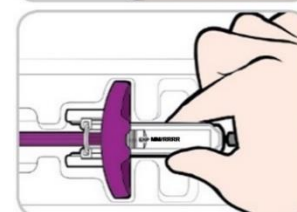
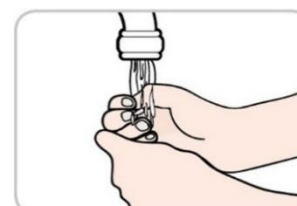
- Vyberte škatuľku s naplnenou injekčnou striekačkou z chladničky.
 - Ak otvárate škatuľku po prvý krát, skontrolujte, či bola dobre uzavretá. **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku (naplnené injekčné striekačky), ak je niektorý z uzáverov škatuľky poškodený alebo chýba.
 - Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na škatuľke. **Nepoužívajte** liek, ak uplynul dátum expirácie na škatuľke.
 - Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo škatuľky. Všetky zvyšné naplnené injekčné striekačky nechajte v škatuľke a v chladničke.
- Počkajte **30 minút**, aby sa naplnená injekčná striekačka zohrialala na izbovú teplotu.
 - **Nezohrievajte** naplnenú injekčnú striekačku žiadnym iným spôsobom.
 - **Nenechávajte** ju na priamom slnečnom svetle.
 - **Nevyberajte** naplnenú injekčnú striekačku z podložky, kým nie ste pripravení podať injekciu.
- Budete tiež potrebovať:
 - alkoholový tampón,
 - vatový tampón alebo gázu,
 - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

Počkajte 30 minút



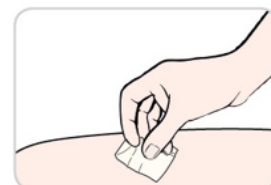
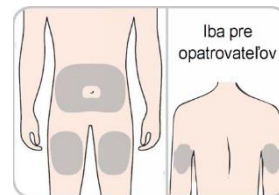
2) Otvorte a skontrolujte naplnenú injekčnú striekačku

- Umyte si ruky
- Stiahnite papier na podložke a vyberte naplnenú injekčnú striekačku uchopením za jej telo.
 - **Nedotýkajte** sa ani ju nevyberajte za fialový piest.
 - **Neodoberajte** viečko ihly, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.
- Skontrolujte, či naplnená injekčná striekačka nie je poškodená.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je niektorá časť poškodená.
- Skontrolujte dátum expirácie na naplnenej injekčnej striekačke.
 - **Nepoužívajte** ju, ak uplynul dátum expirácie na naplnenej injekčnej striekačke.
- Skontrolujte liek. Má byť bezfarebný až žltý.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je liek zakalený alebo ak v ňom plávajú pevné častice.
- V striekačke môžete vidieť bublinky. To je normálne.
 - **Nepokúšajte** sa odstrániť bublinky z naplnenej injekčnej striekačky.
 - **Netraste** ňou.



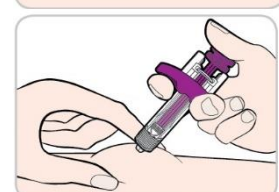
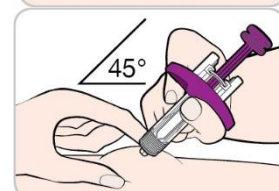
3) Pripravte miesto podania injekcie

- **Vyberte miesto podania injekcie** na nahej koži z 1 z nasledujúcich:
 - predná strana stehien alebo
 - oblasť brucha (abdominálna oblasť) okrem oblasti 5 cm okolo pupka alebo
 - zadná strana ramena (len ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii použite inú oblasť podania alebo nové miesto v tej istej oblasti podania injekcie.
 - **Nepodávajte injekciu** do materských znamienok, jaziev, podliatín ani do bolestivej, stvrdnutej, sčervenanej alebo poškodenej pokožky.
- Utrite vybrané miesto alkoholovým tampónom. Nechajte kožu vyschnúť.
 - Pred podaním injekcie sa tejto oblasti viac **nedotýkajte**.



4) Podajte injekciu Entyvia

- Viečko ihly stiahnite rovno smerom od ihly.
 - **Nedotýkajte** sa fialového piestu ani ho nevytáhuje.
 - Na konci ihly môžete vidieť kvapku tekutiny. To je normálne.
 - **Nedotýkajte** sa ihly ani na ňu znovu nenasadzujte viečko.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak vám spadla.
 - **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku so zahnutou alebo zlomenou ihlou.
- Viečko zlikvidujte.
- Naplnenú injekčnú striekačku držte 1 rukou a druhou rukou uchopte kožu okolo miesta podania injekcie.
 - Držte kožu až do ukončenia injekcie.
- Vpichnete celú ihlu pod približne **45-stupňovým** uhlom do uchopenej kože.
- **Stlačte piest úplne nadol** na podanie celého lieku.
 - Piest držte stlačený a ihlu vytiahnite z kože.
- **Palec zložte z piestu**, aby kryt ihly mohol zakryť ihlu.
- V mieste podania injekcie môžete vidieť malé množstvo krvi. Ak uvidíte krv, zatlačte na kožu vatovým tampónom alebo gázou.



5) Použitý materiál zlikvidujte

- Naplnenú injekčnú striekačku ihneď po použití zlikvidujte do nádoby odolnej voči prepichnutiu, ako je napríklad nádoba na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov zlikvidujte podľa miestnych predpisov.
- Zvyšný materiál môžete zlikvidovať v domovom odpade.



Písomná informácia pre používateľa

Entyvio 108 mg injekčný roztok v naplnenom pere vedolizumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Entyvio
3. Ako používať Entyvio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Entyvio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Entyvio a na čo sa používa

Čo je Entyvio

Entyvio obsahuje liečivo „vedolizumab“. Vedolizumab patrí do skupiny biologických liekov nazývaných monoklonálne protilátky (*monoclonal antibodies*, MAbs).

Ako Entyvio účinkuje

Entyvio účinkuje blokovaním bielkoviny na povrchu bielych krviniek, ktorá spôsobuje zápal u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby. To znižuje rozsah zápalu.

Na čo sa Entyvio používa

Entyvio sa u dospelých používa na liečbu prejavov a príznakov:

- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej ulceróznej kolitídy
- stredne až veľmi ťažkej formy aktívnej Crohnovej choroby.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal hrubého čreva. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je ochorenie, ktoré spôsobuje zápal tráviaceho traktu. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočne dobrú odpoveď alebo ak neznášate tieto lieky, váš lekár vám môže dať Entyvio na zníženie prejavov a príznakov ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Entyvio

Nepoužívajte Entyvio

- ak ste alergický na vedolizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak máte aktívnu závažnú infekciu - ako TB (tuberkulóza), otravu krvi, závažnú hnačku a vracanie (gastroenteritída), infekciu nervového systému.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Entyvio, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Obráťte sa ihneď na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, keď používate tento liek prvýkrát, počas liečby a medzi dávkami:

- ak sa u vás vyskytne rozmazané videnie, strata zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ruke alebo nohe, poruchy chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca necitlivosť, zníženie alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Všetky tieto príznaky môžu signalizovať **závažné a potenciálne smrteľné ochorenie mozgu** známe ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).
- ak máte **infekciu**, alebo si myslíte, že máte infekciu - prejavy zahŕňajú triašku, chvenie, pretrvávajúci kašeľ alebo vysokú horúčku. Ak sa neliečia, niektoré infekcie sa môžu zhoršiť na závažné alebo možno i život ohrozujúce formy.
- ak sa u vás vyskytnú prejavy **alergickej reakcie** ako je sipot, ťažkosti s dýchaním, žihľavka, svrbenie, opuch alebo závraty. Podrobnejšie informácie nájdete v časti 4, o alergických reakciách.
- ak máte byť **očkovani**, alebo ste v poslednom čase boli očkovaní. Entyvio môže mať vplyv na vašu reakciu na očkovanie.
- ak máte rakovinu, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár bude musieť rozhodnúť, či napriek tomu môžete dostať Entyvio.
- ak sa necítite lepšie, keďže liečba vedolizumabom môže u niektorých pacientov s veľmi aktívnou formou Crohnovej choroby trvať až 14 týždňov.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Entyvio u detí alebo dospievajúcich (vek menej ako 18 rokov) vzhľadom na nedostatok informácií týkajúcich sa použitia tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Entyvio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

- Entyvio sa nemá podávať s inými biologickými liekmi, ktoré potláčajú imunitu, keďže nie sú známe účinky takejto kombinácie.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti užívali:

- natalizumab (liek, ktorý sa používa na sklerózu multiplex) alebo
- rituximab (liek, ktorý sa používa na určité druhy rakoviny a reumatoidnej artritídy).

Váš lekár rozhodne, či môžete dostať Entyvio.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Nie sú známe účinky Entyvia u tehotných žien. Preto sa neodporúča používať tento liek počas tehotenstva. Vy a váš lekár rozhodnete, či prínos pre vás výrazne prevažuje nad potenciálnym rizikom pre vás a vaše dieťa.

Ak ste ženou vo fertilnom veku, odporúčame vám vyhnúť sa tehotenstvu počas používania Entyvia. Používajte primeranú antikoncepciu počas liečby a po dobu aspoň 4,5 mesiaca od poslednej liečby.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Entyvio prechádza do materského mlieka. Nie je dostatočné množstvo informácií o tom, aký účinok to môže mať na vaše dieťa a na tvorbu mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Entyviom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre vaše dieťa a prínosu liečby vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Malý počet pacientov pociťoval závraty po podaní Entyvia. Ak pociťujete závraty, nejazdite motorovým vozidlom, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

Entyvio 108 mg injekčný roztok obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Entyvio obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1,48 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere Entyvia 108 mg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Entyvio

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vy alebo váš opatrovateľ budete poučení o tom, ako používať Entyvio injekcie pod kožu (subkutánne injekcie).

Koľko Entyvia dostanete

Liečba Entyviom je rovnaká u ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Odporúčaná dávka je 108 mg Entyvia podaného subkutánnou injekciou každé 2 týždne.

- Na začiatku liečby vám lekár podá začiatkové dávky Entyvia infúziou do žily na ruke (intravenózna infúzia) počas približne 30 minút.
- Po aspoň 2 intravenózných infúziách môžete začať dostávať Entyvio subkutánnou injekciou. Prvá subkutánná injekcia sa podá v čase ďalšej plánovanej intravenózne infúzie a potom každé 2 týždne.

Injekčné podávanie Entyvia

Subkutánnu injekciu si môžete po vyškolení o podávaní podávať sami, alebo vám ju môže podávať opatrovateľ. Návod je uvedený na konci tejto písomnej informácie.

Ak zabudnete použiť alebo vynecháte injekciu lieku Entyvio

Ak zabudnete alebo vynecháte dávku, podajte si injekciu čo najskôr a potom každé 2 týždne.

Ak prestanete používať Entyvio

Neprestávajte používať Entyvio bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- alergické reakcie (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí) - prejavy môžu zahŕňať: sipot alebo ťažkosti s dýchaním, žihľavku, svrbenie kože, opuch, pocit nevoľnosti, sčervenanie pokožky a
- infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí) - prejavy môžu zahŕňať: triašku alebo chvenie, vysokú horúčku alebo vyrážku.

Ďalšie vedľajšie účinky

Čo najskôr povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- prechladnutie,
- bolesť kĺbov,
- bolesť hlavy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až do 1 z 10 ľudí)

- zápal pľúc,
- infekcia hrubého čreva spôsobená baktériou *Clostridium difficile*,
- horúčka,
- infekcie hrudníka,
- zmeny spôsobu, akým pracuje vaša pečeň, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (preukázané v krvných testoch),
- únava,
- kašeľ,
- chrípka (influenza),
- bolesti chrbta,
- bolesť hrdla,
- infekcie prínosových dutín,
- svrbenie,
- vyrážka a sčervenanie,
- bolesť končatín,
- svalové kŕče,
- svalová slabosť,
- infekcia hrdla,
- žalúdočná chrípka,
- análna infekcia,
- análna bolesť,
- tvrdá stolica,
- nafúknutý žalúdok,
- plynatosť,
- vysoký krvný tlak,
- pichanie alebo mravčenie,
- pálenie záhy,
- hemoroidy,
- upchatý nos,
- ekzém,
- nočné potenie,
- akné (vyrážky),
- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, sčervenania alebo svrbenia),
- pásový opar (*herpes zoster*).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 zo 100 ľudí)

- sčervenanie a citlivosť vlasových folikulov,
- kvasinkové infekcie hrdla a úst,
- vaginálne infekcie,
- rozmazané videnie (strata ostrosti videnia).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až do 1 z 10 000 ľudí)

- náhla, závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním, opuch, rýchly tep srdca, potenie, pokles krvného tlaku, točenie hlavy, stratu vedomia a kolaps (anafylaktická reakcia a anafylaktický šok),
- zápal pečene (hepatitída). Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne výsledky pečeňových testov, zožltnutie očí alebo kože (žltáčka), bolesť na pravej strane oblasti brucha, podliatiny.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- ochorenie pľúc spôsobujúce dýchavičnosť (intersticiálna choroba pľúc).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Entyvio

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Entyvio je určené len na jednorazové použitie.
- Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Naplnené pero (perá) uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Ak je to potrebné, jedno naplnené pero sa môže nechať mimo chladničky chránené pred svetlom pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu až 7 dní. Nepoužívajte ho, ak bolo mimo chladničky dlhšie ako 7 dní.
- Neuchováajte v mrazničke. Nenechávajte na priamom slnečnom svetle.
- Nepoužívajte tento liek, ak pred podaním v roztoku spozorujete akékoľvek častice alebo zmenu zafarbenia (roztok má byť bezfarebný až žltý).
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Entyvio obsahuje

- **Liečivo** je vedolizumab. Jedno naplnené pero obsahuje 108 mg vedolizumabu.
- **Ďalšie zložky** sú monohydrát kyseliny citrónovej (E 330), dihydrát citranu sodného (E 331), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid, L-arginín hydrochlorid, polysorbát 80 (E 433) a voda na injekcie. Pozri časť 2 „Entyvio 108 mg injekčný roztok obsahuje sodík“ a Entyvio obsahuje polysorbát 80“.

Ako vyzerá Entyvio a obsah balenia

- Entyvio je bezfarebný až žltý injekčný roztok dodávaný v sklenenom naplnenom pere vybavenom automatickým chráničom na ihlu, ktorý sa po odobratí pomôcky z miesta podania injekcie vysunie a uzamkne nad ihlou.

- Entyvio je dostupné v škatuľke obsahujúcej 1, 2 alebo 6 naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.: +36 1 270 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

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
medinfoEMA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo formátoch vhodných pre nevidiacich alebo slabozrakých pacientov a vyžiadať si ju možno od príslušného miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

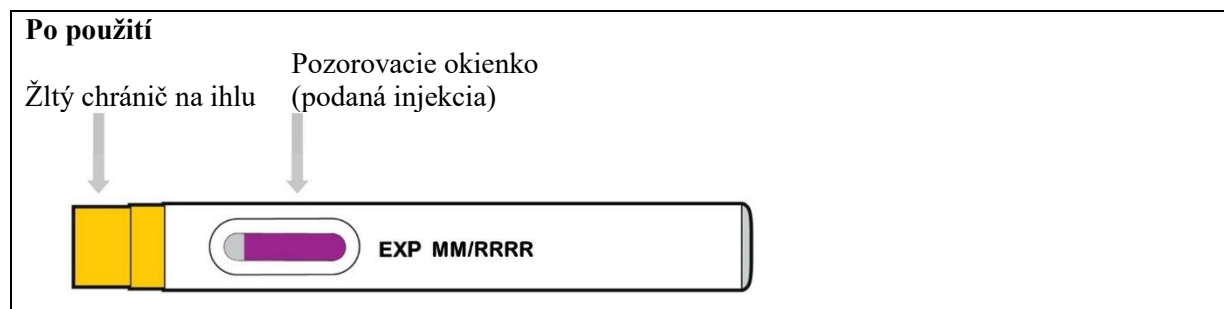
Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Návod na použitie:

Pred podaním injekcie si prečítajte a dodržiavajte tieto pokyny. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vám ukážu, ako používať naplnené pero Entyvio predtým, ako ho použijete prvýkrát.

Vaše jednodávkové naplnené pero



1) Položte si všetko, čo potrebujete na podanie injekcie na čistý a rovný povrch

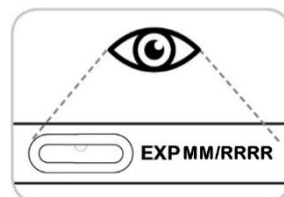
- Vyberte škatuľku s naplneným perom z chladničky.
 - Ak otvárate škatuľku po prvý krát, skontrolujte, či bola dobre uzavretá. **Nepoužívajte** naplnené pero(-á), ak je niektorý z uzáverov škatuľky poškodený alebo chýba.
 - Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na škatuľke. **Nepoužívajte** liek, ak uplynul dátum expirácie na škatuľke.
 - Vyberte naplnené pero zo škatuľky. Všetky zvyšné naplnené perá nechajte v škatuľke a v chladničke.
- Počkajte **30 minút**, aby sa naplnené pero zohrialo na izbovú teplotu.
 - **Nezohrievajte** naplnené pero žiadnym iným spôsobom.
 - **Nenechávajte** ho na priamom slnečnom svetle.
 - **Nevyberajte** naplnené pero z podložky, kým nie ste pripravení podať injekciu.
- Budete tiež potrebovať:
 - alkoholový tampón,
 - vatový tampón alebo gázu,
 - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov.

Počkajte 30 minút



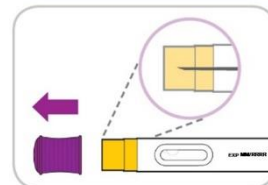
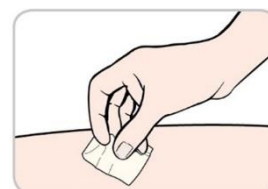
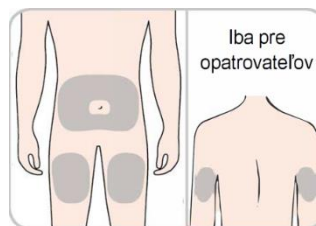
2) Otvorte a skontrolujte naplnené pero

- Umyte si ruky
- Stiahnite papier na podložke a vyberte naplnené pero.
- Skontrolujte, či naplnené pero nie je poškodené.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak je niektorá časť poškodená.
- Skontrolujte dátum expirácie na naplnenom pere.
 - **Nepoužívajte** ho, ak uplynul dátum expirácie na naplnenom pere.
- Skontrolujte liek. Má byť bezfarebný až žltý.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak je liek zakalený alebo ak v ňom plávajú pevné častice.
- V naplnenom pere môžete vidieť bublinky. To je normálne.
 - **Netraste** ním.



3) Pripravte miesto podania injekcie

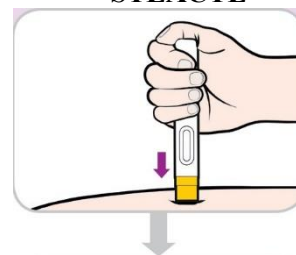
- **Vyberte miesto podania injekcie** na nahej koži z 1 z nasledujúcich:
 - predná strana stehien alebo
 - oblasť brucha (abdominálna oblasť) okrem oblasti 5 cm okolo pupka alebo
 - zadná strana ramena (len ak injekciu podáva opatrovateľ).
- Pri každej injekcii použite inú oblasť podania alebo nové miesto v tej istej oblasti podania injekcie.
 - **Nepodávajte injekciu** do materských znamienok, jaziev, podliatín ani do bolestivej, stvrdnutej, sčervenanej alebo poškodenej pokožky.
- Utrite vybrané miesto alkoholovým tampónom. Nechajte kožu vyschnúť.
 - Pred podaním injekcie sa tejto oblasti viac **nedotýkajte**.
- Fialové viečko stiahnite rovno smerom od pera a zlikvidujte ho.
 - **Nedotýkajte sa** ani nestláčajte palcom, prstami ani rukou žltý chránič ihly.
 - **Nenasadzujte** viečko späť na naplnené pero.
 - **Nepoužívajte** naplnené pero, ak vám spadlo.



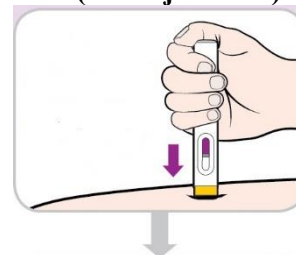
4) Podajte injekciu Entyvia

- Naplnené pero držte tak, aby ste videli pozorovacie okienko.
- Umiestnite naplnené pero v **90-stupňovom** uhle k miestu podania injekcie.
 - Dbajte na to, aby **žltý koniec smeroval k miestu podania injekcie**.
 - **Nestláčajte** pero, kým nie ste pripravení podať injekciu.
- **Stlačte naplnené pero úplne nadol**, aby ste začali podávanie injekcie.
- **Držte a počítajte do 10**, kým rovnomerným tlakom tlačíte smerom nadol. To umožní injikovanie lieku.
 - Môžete počuť 2 kliknutia, jedno na začiatku a jedno takmer na konci podávania injekcie.
- Predtým, ako prestanete stláčať pero **skontrolujte, či je pozorovacie okienko celé zaplnené na fialovo**.
 - V okienku uvidíte malú sivú časť. To je normálne.
- Nadvihnite pero z miesta podania injekcie.
 - Žltý chránič ihly vysunie a uzamkne sa nad ihlou.
 - Ak sa pozorovacie okienko nezaplnilo úplne, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. Je možné, že ste nedostali celú dávku lieku.
- V mieste podania injekcie môžete vidieť malé množstvo krvi. Ak uvidíte krv, zatlačte na kožu vatovým tampónom alebo gázou.

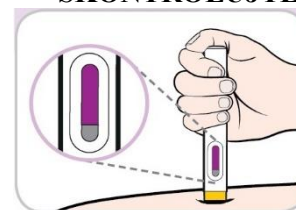
STLAČTE



DRŽTE (Počítajte do 10)



SKONTROLUJTE



5) Použitý materiál zlikvidujte

- Naplnené pero ihneď po použití zlikvidujte do nádoby odolnej voči prepichnutiu, ako je napríklad nádoba na likvidáciu ostrých predmetov.
 - Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov zlikvidujte podľa miestnych predpisov.
- Zvyšný materiál môžete zlikvidovať v domovom odpade.

