

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 300 mg vedolizumaba.

Po rekonstituciji vsebuje en ml 60 mg vedolizumaba.

Vedolizumab je humanizirano IgG₁ monoklonsko protitelo, proizvedeno na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-Chinese hamster ovary) z uporabo tehnologije rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do sivobel liofiliziran skupek ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Entyvio je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, če pri predhodnem ustaljenem zdravljenju ali zdravljenju z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α) odziv na zdravljenje ni bil zadosten, je izzvenel ali pa bolniki takšnega zdravljenja niso prenašali.

Crohnova bolezen

Zdravilo Entyvio je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, če pri predhodnem ustaljenem zdravljenju ali zdravljenju z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α) odziv na zdravljenje ni bil zadosten, je izzvenel ali pa bolniki takšnega zdravljenja niso prenašali.

Pavčitis

Zdravilo Entyvio je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim kroničnim pavčitisom, pri katerih sta bili opravljeni proktokolektomija in analna anastomoza ilealne vrečke zaradi ulceroznega kolitisa, in njihov odziv na zdravljenje z antibiotiki ni bil zadosten ali je izzvenel.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem ulzeroznega kolitisa, Crohnove bolezni ali pavčitisa (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo prejeti navodilo za uporabo.

Odmerjanje

Ulcerozni kolitis

Priporočeni režim intravenskega odmerjanja vedolizumaba je 300 mg v obliki intravenske infuzije na 0., 2. in 6. teden ter nato na vsakih 8 tednov.

Če pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v 10. tednu ni opaziti znakov terapevtske koristi, je treba prenehati z zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Nekaterim bolnikom, katerim se odziv na zdravljenje zmanjša, morda lahko koristi povečanje pogostnosti intravenskega odmerjanja vedolizumaba v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z vedolizumabom, se odmerek kortikosteroida morda lahko zmanjša in/ali zdravljenje s kortikosteroidi ukine v skladu s standardnimi smernicami.

Ponovna uvedba zdravljenja

Če je bilo zdravljenje prekinjeno in ga je treba znova uvesti, se lahko razmisli o intravenskem odmerjanju vedolizumaba na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih so obdobja prekinitve zdravljenja trajala do 1 leta. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je bila učinkovitost vedolizumaba znova dosežena, brez očitnega povečanja pogostnosti neželenih učinkov ali reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.8).

Crohnova bolezen

Priporočeni režim intravenskega odmerjanja vedolizumaba je 300 mg v obliki intravenske infuzije na 0., 2. in 6. teden ter nato na vsakih 8 tednov.

Bolnikom s Crohnovo boleznijo brez odziva na zdravljenje morda lahko koristi intravenski odmerek vedolizumaba v 10. tednu (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z odzivom je nato zdravljenje od 14. tedna dalje treba nadaljevati na vsakih 8 tednov. Če pri bolnikih s Crohnovo boleznijo v 14. tednu ni opaziti znakov terapevtske koristi, se zdravljenja ne sme nadaljevati (glejte poglavje 5.1).

Nekaterim bolnikom, katerim se odziv na zdravljenje zmanjša, morda lahko koristi povečanje pogostnosti intravenskega odmerjanja vedolizumaba v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z vedolizumabom, se odmerek kortikosteroida morda lahko zmanjša in/ali zdravljenje s kortikosteroidi ukine v skladu s standardnimi smernicami.

Ponovna uvedba zdravljenja

Če je bilo zdravljenje prekinjeno in ga je treba znova uvesti, se lahko razmisli o intravenskem odmerjanju vedolizumaba na vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih so obdobja prekinitve zdravljenja trajala do 1 leta. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je bila učinkovitost vedolizumaba znova dosežena, brez očitnega povečanja pogostnosti neželenih učinkov ali reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.8).

Pavčitis

Priporočeni režim intravenskega odmerjanja vedolizumaba je 300 mg v obliki intravenske infuzije na 0., 2. in 6. teden ter nato na vsakih 8 tednov.

Zdravljenje z vedolizumabom je treba začeti vzporedno z antibiotičnim zdravljenjem za standardno zdravstveno oskrbo (npr. štiritedensko zdravljenje s ciprofloksacinom) (glejte poglavje 5.1).

Če po 14 tednih zdravljenja z vedolizumabom ni nobenih dokazov o koristih zdravljenja, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ponovna uvedba zdravljenja

Podatkov o ponovnem zdravljenju pri bolnikih s pavčitisom ni.

Posebne populacije

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati. Pri analizah populacijske farmakokinetike vpliva starosti niso ugotovili (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri teh populacijah bolnikov, uporabe vedolizumaba niso raziskovali. Priporočil za odmerjanje tako ne moremo navesti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vedolizumaba pri otrocih, starih od 0 do 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, je namenjeno le za intravensko uporabo. Pred intravenskim infundiranjem je treba zdravilo rekonstituirati in nadalje razredčiti.

Zdravilo Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, je treba aplicirati v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Bolnike je treba nadzirati tako med infundiranjem kot po njem (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Hude aktivne okužbe, kot so tuberkuloza (TB), sepsa, okužba s citomegalovirusom in listerioza, ter oportunistične okužbe, kot je progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intravensko obliko vedolizumaba je treba uporabljati v ustrezno opremljenih zdravstvenih ustanovah, kjer je v primeru pojava akutnih preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo, mogoče nemudoma uvesti ustrezne ukrepe. Ustrezna oprema in pripomočki ter ustrezno usposobljeno zdravstveno osebje za nadzor in zdravljenje bolnika morajo biti pri uporabi intravenske oblike vedolizumaba nemudoma na voljo. Med vsakim infundiranjem zdravila je treba vse bolnike neprekinjeno nadzirati. Pri prvih 2 infundiranjih je treba bolnike glede pojava znakov in simptomov akutnih preobčutljivostnih reakcij nadzirati še približno dve uri po koncu infundiranja, pri vseh nadaljnjih infundiranjih pa še približno 1 uro po koncu infundiranja.

Sledljivost

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

Reakcije, povezane z infundiranjem, in preobčutljivostne reakcije

V kliničnih študijah so poročali o pojavu reakcij, povezanih z infundiranjem, in o pojavu preobčutljivostnih reakcij, ki pa so bile večinoma blage do zmerne (glejte poglavje 4.8).

V primeru pojava hude reakcije, povezane z infundiranjem, anafilaktične reakcije ali druge resne reakcije, je treba infundiranje zdravila Entyvio nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (npr. adrenalin in antihistaminiki) (glejte poglavje 4.3).

V primeru pojava blage do zmerne reakcije, povezane z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zdravila zmanjšati ali infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Ko blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, izzveni, se infundiranje zdravila lahko nadaljuje. Pri bolnikih, pri katerih se je pri predhodni aplikaciji zdravila pojavila blaga do zmerne reakcija, povezana z infundiranjem, mora zdravnik presoditi o potrebnosti predhodnega zdravljenja (npr. z antihistaminikom, hidrokortizonom in/ali paracetamolom) pred naslednjo aplikacijo zdravila, da se takšno tveganje zmanjša (glejte poglavje 4.8).

Okužbe

Vedolizumab je za črevo selektiven integrinski zaviralec brez znanega sistemskega zaviranja imunske odzivnosti (glejte poglavje 5.1).

Zdravniki se morajo zavedati možnega večjega tveganja za pojav oportunističnih okužb ali okužb za katere črevo predstavlja obrambno pregrado (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s hudimi aktivnimi okužbami se zdravljenja z vedolizumabom ne sme uvesti vse dokler okužbe niso ustrezno nadzorovane. Pri bolnikih, pri katerih se med kroničnim zdravljenjem z vedolizumabom pojavi huda okužba, mora zdravnik presoditi o zadržanju zdravljenja z zdravilom Entyvio. Pri bolnikih z nadzorovano hudo kronično okužbo ali anamnezo ponavljajočih se hudih okužb se je treba za zdravljenje z vedolizumabom odločiti po posebej skrbnem in previdnem razmisleku. Bolnike je treba pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem in po zdravljenju skrbno nadzirati glede okužb.

Pri bolnikih z aktivno tuberkulozo je uporaba vedolizumaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom je treba bolnike pregledati na tuberkulozo v skladu z lokalno prakso. Če se ugotovi latentno tuberkulozo, je pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom treba začeti ustrezno protituberkulozno zdravljenje v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih, pri katerih se tuberkulozo ugotovi med zdravljenjem z vedolizumabom, je treba zdravljenje z vedolizumabom prekiniti dokler se tuberkuloza ne razreši.

Uporaba nekaterih integrinskih zaviralcev in nekaterih zdravil za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti je bila povezana s pojavom progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), redke in pogosto usodne oportunistične okužbe, ki jo povzroča JC virus (John Cunninghamov virus). Vedolizumab z vezavo na integrin $\alpha_4\beta_7$, izražen na črevesnih limfocitih, zmanjšuje imunsko odzivnost selektivno v črevesu. Pri zdravih osebah sistemskega zaviranja imunske odzivnosti sicer niso opazili, vendar pa sistemski vplivi na delovanje imunskega sistema pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo niso znani.

Zdravstveni delavci morajo bolnike nadzirati glede pojava kakršnih koli novih ali poslabšanja že prisotnih nevroloških znakov in simptomov in bolnike po potrebi napotiti na specialistični nevrološki pregled. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z vedolizumabom zadržati, če pa se sum potrdi, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Novotvorbe

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in s Crohnovo boleznijo je tveganje za novotvorbe večje. Zdravila, ki spreminjajo imunske odzivnosti, lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni (glejte poglavje 4.8).

Predhodna in sočasna uporaba bioloških zdravil

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom ali rituksimabom, podatki iz kliničnega preskušanja vedolizumaba niso na voljo. Pri odločanju o zdravljenju teh bolnikov z vedolizumabom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom, je pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom običajno treba počakati najmanj 12 tednov, razen če klinično stanje bolnika ne narekuje drugače.

Podatki iz kliničnega preskušanja sočasnega zdravljenja z vedolizumabom in biološkimi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti niso na voljo. Uporaba vedolizumaba pri teh bolnikih tako ni priporočljiva.

Živa in peroralna cepiva

V s placebom nadzorovani študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, enkratni 750-mg odmerek vedolizumaba pri osebah, ki so bile cepljene intramuskularno s 3 odmerki rekombinantnega površinskega antigena virusa hepatitisa B, ni zmanjšal deležev zaščitne imunosti proti virusu hepatitisa B. Pri vedolizumabu izpostavljenih osebah so po prejemu mrtvega peroralnega cepiva proti koleri opazili nižje deleže serokonverzije. Vpliv na druga cepiva za peroralno ali nazalno uporabo ni znan. Priporočljivo je, da so pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom, vsi bolniki cepljeni z vsemi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje. Med zdravljenjem z vedolizumabom lahko bolniki še naprej prejemajo mrtva cepiva. Pri bolnikih, ki so se zdravili z vedolizumabom, ni podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi. Cepiva proti gripi je treba injicirati v skladu z rutinsko klinično prakso. Druga živa cepiva se sočasno z vedolizumabom lahko uporablja le, če koristi cepljenja jasno prevladajo nad tveganji.

Indukcija remisije Crohnove bolezni

Pri nekaterih bolnikih lahko indukcija remisije Crohnove bolezni traja do 14 tednov. Razlogi za to niso povsem pojasnjeni, lahko pa bi bili povezani z mehanizmom delovanja. To je treba upoštevati, še posebej pri bolnikih z močno aktivno boleznijo v izhodišču, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α). (Glejte tudi poglavje 5.1.)

Eksplorativne analize podskupin iz kliničnih preskušanj pri Crohnovi bolezni kažejo, da je indukcija remisije Crohnove bolezni z vedolizumabom pri bolnikih, ki se sočasno ne zdravijo s kortikosteroidi, lahko manj učinkovita kot pri bolnikih, ki se sočasno že zdravijo s kortikosteroidi (ne glede na sočasno zdravljenje z imunomodulatorji, glejte poglavje 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Uporabo vedolizumaba so raziskovali pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, ki so sočasno uporabljali kortikosteroide, imunomodulatorje (azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat) ter aminosalicilate. Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna uporaba teh zdravil ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko vedolizumaba.

Pri odraslih bolnikih s pavčitisom se zdravljenje z vedolizumabom lahko začne vzporedno z antibiotičnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1). Farmakokinetike vedolizumaba pri bolnikih s pavčitisom niso raziskovali (glejte poglavje 5.2).

Vpliva vedolizumaba na farmakokinetiko pogosto sočasno uporabljenih zdravil niso raziskovali.

Cepljenja

Živa cepiva, še posebej živa cepiva za peroralno uporabo, je pri sočasni uporabi z vedolizumabom treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 18 tednov po prejemu zadnjega odmerka.

Nosečnost

Podatkov o uporabi vedolizumaba pri nosečnicah je malo.

V majhni prospektivni opazovalni študiji pri 99 ženskah z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, zdravljenih z vedolizumabom, je bila stopnja večjih prirojenih napak 7,4 %, in v študiji pri 76 ženskah z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, zdravljenih z drugimi biološkimi zdravili, je bila stopnja večjih prirojenih napak 5,6 % (prilagojeno relativno tveganje (RR) 1,07; 95-% interval zaupanja (IZ): 0,33; 3,52).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi vedolizumaba bolje izogibati, razen če koristi zdravljenja jasno prevladajo nad kakršnim koli možnim tveganjem tako za mater kot za plod.

Dojenje

Vedolizumab je bil zaznan v materinem mleku. Učinek vedolizumaba na dojene otroke in učinki na proizvodnjo mleka niso znani. V študiji dojenja samo z mlekom, ki je ocenjevala koncentracijo vedolizumaba v materinem mleku doječih žensk z aktivnim ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, ki je prejela vedolizumab, je bila koncentracija vedolizumaba v materinem mleku približno 0,4 % do 2,2 % koncentracije materinega seruma, pridobljene iz zgodovinske študije vedolizumaba. Ocenjeni povprečni dnevni odmerek vedolizumaba, ki ga je dojenček zaužil, je bil 0,02 mg/kg/dan (kar je približno 21 % povprečnega dnevnega odmerka matere, prilagojenega telesni masi).

Pri uporabi vedolizumaba pri doječih materah je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater in možnih tveganj za dojenčka.

Plodnost

O vplivu vedolizumaba na plodnost pri človeku ni podatkov. Pri študijah na živalih vplivov na plodnost samcev in samic niso formalno ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vedolizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri majhnem številu bolnikov so namreč poročali o pojavu omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe (npr. nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa in sinusitis), glavobol, navzea, pireksija, utrujenost, kašelj, artralgijska bolečina.

Pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, so poročali tudi o reakcijah, povezanih z infundiranjem (s simptomi kot so dispneja, bronhospazem, urtikarija, vročinski oblivi, izpuščaj, zvišan krvni tlak in srčni utrip).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnega preskušanja in spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	pogosti	pljučnica, okužba s <i>Clostridium difficile</i> , bronhitis, gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinuzitis, faringitis, herpes zoster
	občasni	okužba dihal, kandidoza vulve in nožnice, kandidoza ustne sluznice
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	anafilaktična reakcija, anafilaktični šok
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezija
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosne sluznice, kašelj
	neznana pogostnost	intersticijska bolezen pljuč

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	pogosti	absces zadnjika, fisura ob zadnjiku, navzea, dispepsija, zaprtost, napihnenost trebuha, flatulenca, hemoroidi, rektalna krvavitev*
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje, ekcem, rdečina, nočno znojenje, akna
	občasni	folikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečina v sklepih
	pogosti	mišični krči, bolečina v hrbtu, oslabelost mišic, utrujenost, bolečina v okončini
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura, reakcije, povezane z infundiranjem (astenija*, nelagodje v prsnem košu*), reakcija na mestu infundiranja (vključno z bolečino na mestu infundiranja in iritacijo na mestu infundiranja)
	občasni	mrzlica, občutek mraza
* Poročano v pavčitis študiji EARNEST		

Opis izbranih neželenih učinkov*Reakcije, povezane z infundiranjem*

V nadzorovanih študijah GEMINI 1 in 2 (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) so o neželenem učinku, ki ga je raziskovalec opredelil kot reakcijo, povezano z infundiranjem, poročali pri 4 % bolnikov, ki so prejeli intravensko obliko vedolizumaba, in 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). Noben posamezen prednostni izraz, naveden kot reakcija, povezana z infundiranjem, ni bil pogostejši od 1 %. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, je bila blagih do zmernih. Zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem, je bilo treba zdravljenje v študiji prekiniti pri manj kot 1 % bolnikov. Opažene reakcije, povezane z infundiranjem, so običajno izzvenele brez ukrepanja ali z minimalnim ukrepanjem po infundiranju. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se je pojavila v prvih 2 urah. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije, povezane z infundiranjem, se je več tovrstnih reakcij v prvih dveh urah po infundiranju pojavilo pri bolnikih, ki so prejeli intravensko obliko vedolizumaba, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, ni bila resnih, pojavile pa so se med infundiranjem ali v prvi uri po koncu infundiranja.

Pri bolniku s Crohnovo boleznijo so med drugim infundiranjem zdravila poročali o reakciji, povezani z infundiranjem, kot o resnem neželenem učinku (simptomi so bili dispneja, bronhospazem, koprivnica, vročinski oblivi, izpuščaj in zvišan krvni tlak ter pospešen srčni utrip) in so ga uspešno obvladali s prekinitvijo infundiranja in z zdravljenjem z antihistaminikom in intravenskim hidrokortizonom. Pri bolnikih, ki so prejeli intravensko obliko vedolizumaba na 0. in 2. teden nato pa placebo, pri ponovni uvedbi zdravljenja z intravensko obliko vedolizumaba po izgubi odziva niso opazili povečanja deleža reakcij, povezanih z infundiranjem.

V kontrolirani študiji EARNEST (pavčitis) z intravenskim odmerjem vedolizumaba so v skupini, ki je prejela vedolizumab, poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z IRR, pri 3 od 51 oseb (5,9 %), in pri 2 od 51 oseb (3,9 %) v skupini s placebom. Posamezni prednostni pogoji so vključevali razjede v ustih, otekanje, periferni edem, nelagodje v prsnem košu, astenijo, akutno poškodbo ledvic, obstruktivno motnjo dihalnih poti in vročinske oblive. O vseh dogodkih so poročali kot o blagih do zmernih po intenzivnosti, nobeden se ni štel za resnega in noben ni povzročil prekinitve študije.

Okužbe

V nadzorovanih študijah intravenske uporabe vedolizumaba GEMINI 1 in 2 (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) je delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, znašal 0,85 na bolnik-letu ("patient-year"), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,70 na bolnik-letu. Okužbe so bile predvsem nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis in okužbe sečil. Po ozdravitvi okužbe se je zdravljenje z vedolizumabom pri večini bolnikov nadaljevalo.

V nadzorovanih študijah intravenske uporabe vedolizumaba GEMINI 1 in 2 je delež resnih okužb pri bolnikih, ki so se zdravili z vedolizumabom, znašal 0,07 na bolnik-letu, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,06 na bolnik-letu. Delež resnih okužb se s časom ni pomembneje povečal.

V kontrolirani študiji EARNEST (pavčitis) z intravenskim odmerjem vedolizumaba je v skupini, ki je prejela vedolizumab, le 1 od 51 oseb (2,0 %) doživela resno gastroenteritično okužbo. Oseba je bila hospitalizirana za opazovanje, si je opomogla od dogodka in zaključila študijo.

V nadzorovanih in odprtih študijah intravenske uporabe vedolizumaba pri odraslih (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) so poročila o resnih okužbah vključevala tuberkulozo, sepsa (tudi posamezni smrtni primeri), salmonelozno sepsa, listeriozni meningitis in citomegalovirusni kolitis.

V kliničnih študijah intravenske uporabe vedolizumaba (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) je bil delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, večji pri tistih, pri katerih je ITM znašal 30 kg/m² in več, kot pri tistih, pri katerih je ITM znašal 30 kg/m².

V kliničnih študijah intravenske uporabe vedolizumaba (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen) je bila pojavnost resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, nekoliko večja pri tistih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF α , kot pri tistih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α .

Novotvorbe

Na splošno rezultati kliničnega programa vrednotenja zdravljenja z vedolizumabom do danes ne kažejo na povečano tveganje za razvoj malignih obolenj, vendar pa je bilo število malignih obolenj majhno, dolgotrajna izpostavljenost pa omejena. Dolgoročno vrednotenje varnosti še poteka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so intravensko aplicirali odmerke do 10 mg/kg (približno 2,5-kratni priporočeni odmerek). V kliničnih preskušanjih niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali velikost odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonalna protitelesa, oznaka ATC: L04AG05.

Mehanizem delovanja

Vedolizumab je biološko zdravilo za selektivno zaviranje imunske odzivnosti v črevesu. Je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na integrin $\alpha_4\beta_7$, ki je izražen predvsem na celicah T pomagalkah v črevesu. Z vezavo na $\alpha_4\beta_7$ na nekaterih limfocitih vedolizumab zavira adhezijo teh celic na mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MAdCAM-1- "mucosal addressin cell adhesion molecule-1"), vendar ne za žilno celično adhezijsko molekulo-1 (VCAM-1- "vascular cell adhesion molecule-1"). MAdCAM-1 je izražen predvsem na črevesnih endotelijskih celicah in ima pomembno vlogo pri nastanitvi limfocitov T v tkiva v prebavnem traktu. Vedolizumab se ne veže na integrina $\alpha_4\beta_1$ in $\alpha_E\beta_7$ in ne zavira njunih funkcij.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na posebni podskupini spominskih celic T pomagalk, ki migrirajo predvsem v gastrointestinalni (GI) trakt in povzročajo vnetje, značilno za ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, imunološko pogojeni kronični vnetni bolezni gastrointestinalnega trakta. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, Crohnovo boleznijo in pavčitisom vedolizumab zmanjša gastrointestinalno vnetje. Pri nečloveških primatih vedolizumab z zaviranjem interakcije med $\alpha_4\beta_7$ in MAdCAM-1 prepreči transmigracijo v črevesu prisotnih celic T pomagalk preko žilnega endotelija v parenhimsko tkivo in povzroči reverzibilno 3-kratno zvišanje teh celic v periferni krvi. Pri tamarinkah ali lisztovih opicah (*Saguinus oedipus*) s kolitisom, modelu ulceroznega kolitisa, mišji prekursor vedolizumaba omili gastrointestinalno vnetje.

Vedolizumab pri zdravih osebah, bolnikih z ulceroznim kolitisom ali bolnikih s Crohnovo boleznijo ne zviša števila nevtrofilcev, bazofilcev, eozinofilcev, B-pomagalk in citotoksičnih limfocitov T, ter skupnega števila spominskih celic T pomagalk, monocitov ali naravnih celic ubijalk v periferni krvi brez opažene levkocitoze.

Vedolizumab ni vplival na imunski nadzor in vnetje osrednjega živčevja pri eksperimentalnem avtoimunskem encefalomyelitisu pri nečloveških primatih, modelu multiple skleroze. Vedolizumab ni vplival na imunski odziv na antigenski izziv v dermisu in mišici (glejte poglavje 4.4). V nasprotju s tem pa vedolizumab zavira imunski odziv na gastrointestinalni antigenski izziv pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Pri zdravljenju z vedolizumabom se lahko razvijejo protitelesa proti vedolizumabu, ki so večinoma nevtralizacijska. Nastanek protiteles proti vedolizumabu je povezan s povečanim očistkom vedolizumaba in nižjimi stopnjami klinične remisije.

O reakcijah, povezanih z infundiranjem, so po infundiranju vedolizumaba poročali pri bolnikih s protitelesi proti vedolizumabu.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih so pri odmerkih intravenske oblike vedolizumaba v razponu od 0,2 do 10 mg/kg pri bolnikih opazili > 95 % nasičenost $\alpha_4\beta_7$ receptorjev pri podskupini limfocitov v obtoku, vključenih v črevesni imunski nadzor.

Vedolizumab ni vplival na cirkulacijo celic CD4⁺ in celic CD8⁺ v osrednje živčevje, kot je razvidno iz nespremenjenega razmerja CD4⁺/CD8⁺ v cerebrospinalni tekočini pred uporabo in po uporabi vedolizumaba pri zdravih prostovoljcih. Ti podatki se skladajo z rezultati preskušanj pri nečloveških primatih, pri katerih niso ugotovili učinkov na imunski nadzor v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Ulcerozni kolitis

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12, endoskopska podocena ≥ 2) so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 6. in 52. tednu (GEMINI 1). Vključeni bolniki se niso odzivali na vsaj eno ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralcem TNF α infliksimabom (vključno s primarnim neodzivom). Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev v stabilnih odmerkih.

Za vrednotenje opazovanih dogodkov v 6. tednu so 374 bolnikov randomizirali na dvojno slep način (3:2) na prejemanje vedolizumaba v odmerku 300 mg ali placebo na 0. teden in 2. teden. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov s kliničnim odzivom (opredeljeno kot zmanjšanje celotne oceno Mayo za ≥ 3 točke in ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ob sočasnem zmanjšanju podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko ali absolutna podocena krvavitve iz danke ≤ 1 točke) v 6. tednu. Rezultati ovrednotenih primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti v 6. tednu v študiji GEMINI 1

Opazovani dogodek	Placebo n = 149	Vedolizumab IV n = 225
Klinični odziv	26 %	47 %*
Klinična remisija [§]	5 %	17 % [†]
Celjenje sluznice [¶]	25 %	41 % [‡]

* p < 0,0001

[†] p \leq 0,001

[‡] p < 0,05

[§] Klinična remisija: celotna ocena Mayo ≤ 2 točk, nobena posameznapodocena > 1 točke

[¶] Celjenje sluznice: endoskopska podocena Mayo ≤ 1 točke

Koristen učinek vedolizumaba na klinični odziv, remisijo in celjenje sluznice so opazili tako pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α , kot tudi pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali.

V študiji GEMINI 1 sta 2 kohorti bolnikov prejeli vedolizumab na 0. teden in 2. teden: prva kohorta bolnikov je bila na dvojno slep način randomizirana bodisi na vedolizumab v odmerku 300 mg ali placebo, druga kohorta bolnikov pa se je z vedolizumabom v odmerku 300 mg zdravila na odprt način. Za oceno učinkovitosti v 52. tednu so 373 bolnikov iz 1. in 2. kohorte, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom dosegli klinični odziv, v 6. tednu randomizirali na dvojno slep način (1:1:1) na enega od naslednjih režimov, ki se je začel v 6. tednu: vedolizumab v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov, vedolizumab v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne ali placebo na vsake 4 tedne. Bolniki, ki so dosegli klinični odziv, in so se zdravili s kortikosteroidi, so v 6. tednu morali začeti z režimom zmanjševanja odmerka kortikosteroida. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 52. tednu. Rezultati ovrednotenih primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji GEMINI 1

Opazovani dogodek	Placebo n = 126*	Vedolizumab IV vsakih 8 tednov n = 122	Vedolizumab IV vsake 4 tedne n = 125
Klinična remisija	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trajni klinični odziv [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Celjenje sluznice	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trajna klinična remisija [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov [▲]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

* Skupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele vedolizumab na 0. teden in 2. teden, in so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna

[†] p < 0,0001

[‡] p < 0,001

[§] p < 0,05

[¶] Trajni klinični odziv: klinični odziv v 6. in 52. tednu

[#] Trajna klinična remisija: klinična remisija v 6. in 52. tednu

[▲] Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so v izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih začeli v 6. tednu prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov: n = 72 za placebo, n = 70 za vedolizumab na vsakih 8 tednov in n = 73 za vedolizumab na vsake 4 tedne.

Eksplorativne analize so dale dodatne podatke o ključnih preiskanih podpopulacijah. Pri približno eni tretjini bolnikov je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α neuspešno. Od teh bolnikov je bila klinična remisija v 52. tednu dosežena pri 37 % bolnikov, ki so vedolizumab prejemali na vsakih 8 tednov, 35 % bolnikov, ki so vedolizumab prejemali na vsake 4 tedne, in 5 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri populaciji bolnikov, ki so se predhodno neuspešno zdravili z zaviralcem TNF α , so pri uporabi vedolizumaba na vsakih 8 tednov, vedolizumaba na vsake 4 tedne oziroma placeba poročali o naslednjih izboljšanjih: izboljšanju trajnega kliničnega odziva (pri 47 %, 43 % oziroma 16 % bolnikov), celjenja sluznice (pri 42 %, 48 % oziroma 8 % bolnikov), trajne klinične remisije (pri 21 %, 13 % oziroma 3 % bolnikov) in klinične remisije brez uporabe kortikosteroidov (pri 23 %, 32 % oziroma 4 % bolnikov).

Bolniki, pri katerih niso uspeli dokazati odziva v 6. tednu, so ostali v študiji in prejemali vedolizumab na vsake 4 tedne. Klinični odziv z uporabo delnih ocen Mayo je bil v 10. tednu in 14. tednu dosežen pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali vedolizumab (32 % in 39 %), kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (15 % in 21 %).

Bolniki, pri katerih se je odziv na vedolizumab pri zdravljenju na vsakih 8 tednov izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejemali na vsake 4 tedne. Klinična remisija v 28. tednu in 52. tednu je bila dosežena pri 25 % teh bolnikov.

Bolniki s kliničnim odzivom po prejemu vedolizumaba na 0. in 2. teden, ki so nato bili randomizirani na placebo (od 6. do 52. tedna), pri čemer se je klinični odziv izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejemali na vsake 4 tedne. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija v 28. tednu dosežena pri 45 % bolnikov, v 52. tednu pa pri 36 % bolnikov.

V tej odprti podaljšani študiji, so se koristi zdravljenja z vedolizumabom, ovrednotene z delno oceno Mayo, s klinično remisijo in kliničnim odzivom ohranile do 196 tednov.

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL- "Health-related quality of life") so ovrednotili z za vnetno bolezen črevesa specifičnim vprašalnikom IBDQ ("Inflammatory Bowel Disease Questionnaire") in splošnima vprašalnikoma SF-36 in EQ-5D. Eksplorativna analiza je pokazala klinično pomembno izboljšanje v skupinah, ki so prejemale vedolizumab. V primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo, so v 6. tednu in 52. tednu opazili pomembno večja izboljšanja pri ocenah EQ-5D in EQ-5D VAS, vseh podlestvicah IBDQ (črevesni simptomi, sistemsko funkcioniranje, čustveno funkcioniranje in socialno funkcioniranje) in vseh podlestvicah SF-36, vključno s skupno oceno s

področja telesnega (PCS- "Physical Component Summary") in duševnega (MCS- "Mental Component Summary") zdravja.

Crohnova bolezen

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI- "Crohn's Disease Activity Index"] od 220 do 450) so vrednotili v 2 študijah (GEMINI 2 in 3). Vključeni bolniki se niso odzivali na vsaj eno ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralci TNF α (vključno s primarnim neodzivom). Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev in antibiotikov v stabilnih odmerkih.

Študija GEMINI 2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 6. tednu in 52. tednu. Bolnike (n = 368) so randomizirali na dvojno slep način (3:2) na 2 odmerka vedolizumaba 300 mg ali placeba na 0. teden in 2. teden. 2 primarna opazovana dogodka sta bila delež bolnikov v klinični remisiji (opredeljeno kot indeks CDAI \leq 150 točk) v 6. tednu in delež bolnikov z okrepljenim kliničnim odzivom (opredeljeno kot zmanjšanje indeksa CDAI za \geq 100 točk od izhodišča) v 6. tednu (glejte preglednico 4).

Študija GEMINI 2 je vključevala 2 kohorti bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na 0. in 2. teden: prva kohorta bolnikov je bila na dvojno slep način randomizirana bodisi na vedolizumab v odmerku 300 mg ali placebo, druga kohorta bolnikov pa se je z vedolizumabom v odmerku 300 mg zdravila na odprt način. Za oceno učinkovitosti v 52. tednu so 461 bolnikov iz 1. in 2. kohorte, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom dosegli klinični odziv (opredeljen kot zmanjšanje indeksa CDAI za \geq 70 točk od izhodišča), v 6. tednu randomizirani na dvojno slep način (1:1:1) na enega od naslednjih režimov, ki se je začel v 6. tednu: vedolizumab v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov, vedolizumab v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne ali placebo na vsake 4 tedne. Bolniki, ki so dosegli klinični odziv, so v 6. tednu morali začeti z režimom zmanjševanja odmerka kortikosteroida. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 52. tednu (glejte preglednico 5).

Študija GEMINI 3 je bila druga randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vrednotila učinkovitost v 6. tednu in 10. tednu v podskupini bolnikov, ki se niso odzvali vsaj na 1 ustaljeno zdravljenje in na zdravljenje z zaviralcem TNF α (vključno s primarnim neodzivom) pa tudi v celotni populaciji, ki je prav tako vključevala bolnike, ki se niso odzvali na vsaj 1 ustaljeno zdravljenje in se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α . Bolnike (n = 416), od tega približno 75 % bolnikov brez odziva na zdravljenje z zaviralcem TNF α , so randomizirali na dvojno slep način (1:1) na prejetje vedolizumaba v odmerku 300 mg ali placeba na 0., 2. in 6. teden. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 6. tednu v podpopulaciji bolnikov brez odziva na zdravljenje z zaviralcem TNF α . Primarni opazovani dogodek sicer ni bil dosežen, vendar pa eksplorativne analize kažejo klinično pomembne rezultate, kot je razvidno iz preglednice 4.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v 6. tednu in 10. tednu v študijah GEMINI 2 in 3

Študija	Placebo	Vedolizumab IV
Študija GEMINI 2		
Klinična remisija, 6. teden		
Celokupno	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Okrepljen klinični odziv, 6. teden		
Celokupno	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Sprememba serumskega CRP od izhodišča do 6. tedna, mediana vrednost ($\mu\text{g/ml}$)		
Celokupno [‡]	- 0,5 (n = 147)	- 0,9 (n = 220)
Študija GEMINI 3		
Klinična remisija, 6. teden		
Celokupno [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinična remisija, 10. teden		
Celokupno	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Ohranitev klinične remisije ^{#¶}		
Celokupno	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Okrepljen klinični odziv, 6. teden		
Celokupno [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

* p < 0,05

[†] ni statistično pomembno[‡] sekundarni opazovani dogodek, eksplorativno po vnaprej določenem statističnem postopku testiranja[§] ni statistično pomembno, drugi opazovani dogodki zato niso bili statistično obdelani[¶] n = 157 za placebo in n = 158 za vedolizumab[#] Ohranitev klinične remisije: klinična remisija v 6. tednu in 10. tednu[^] Eksplorativni opazovani dogodek

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV vsakih 8 tednov n = 154	Vedolizumab IV vsake 4 tedne n = 154
Klinična remisija	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Okrepljen klinični odziv	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trajna klinična remisija [¶]	14 %	21 %	16 %

* Skupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele vedolizumab na 0. teden in 2. teden, in so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna.

[†] p < 0,001

[‡] p < 0,05

[§] Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so v izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih začeli v 6. tednu prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov: n = 82 za placebo, n = 82 za vedolizumab na vsakih 8 tednov in n = 80 za vedolizumab na vsake 4 tedne.

[¶] Trajna klinična remisija: klinična remisija pri ≥ 80 % študijskih obiskov, vključno s finalnim obiskom (52. teden)

Z eksplorativnimi analizami so raziskali učinke sočasnega zdravljenja s kortikosteroidi in z imunomodulatorji na indukcijo remisije z vedolizumabom. Za kombinirano zdravljenje, predvsem za sočasno zdravljenje s kortikosteroidi, se je izkazalo, da je pri indukciji remisije Crohnove bolezni bolj učinkovito od zdravljenja samo z vedolizumabom ali sočasnega zdravljenja z imunomodulatorji. Pri slednjih dveh je bila razlika v deležu remisije v primerjavi s placebom manjša. V študiji GEMINI 2 je delež klinične remisije pri uporabi brez kortikosteroidov v 6. tednu znašal 10 % (razlika v primerjavi s placebom 2 %, 95-% IZ: -6, 10), pri uporabi skupaj s kortikosteroidi pa 20 % (razlika v primerjavi s placebom 14 %, 95-% IZ: -1, 29). V študiji GEMINI 3 je delež klinične remisije pri uporabi brez kortikosteroidov v 6. tednu znašal 18 % (razlika v primerjavi s placebom 3 %, 95-% IZ: -7, 13), v 10. tednu pa 22 % (razlika v primerjavi s placebom 8 %, 95-% IZ: -3, 19). Pri uporabi skupaj s kortikosteroidi pa je delež klinične remisije v 6. tednu znašal 20 % (razlika v primerjavi s placebom 11 %, 95-% IZ: 2, 20), v 10. tednu pa 35 % (razlika v primerjavi s placebom 23 %, 95-% IZ: 12, 33). Te učinke so opazili tako pri sočasni uporabi imunomodulatorjev kot brez nje.

Eksplorativne analize so dale dodatne podatke o ključnih preiskanih podpopulacijah. V študiji GEMINI 2 se približno polovica bolnikov ni odzvala na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α . Od teh bolnikov je bila klinična remisija v 52. tednu dosežena pri 28 % bolnikov, ki so vedolizumab prejemali na vsakih 8 tednov, 27 % bolnikov, ki so vedolizumab prejemali na vsake 4 tedne, in 13 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Okrepljen klinični odziv je bil dosežen pri 29 %, 38 % oziroma 21 % bolnikov, klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov pa pri 24 %, 16 % oziroma 0 % bolnikov.

Bolniki brez ugotovljenega odziva v 6. tednu v študiji GEMINI 2 so ostali v študiji in so prejemali vedolizumab na vsake 4 tedne. Okrepljen klinični odziv v 10. tednu in 14. tednu so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali vedolizumab (16 % in 22 %), kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (7 % in 12 %). V teh časovnih točkah se klinična remisija med zdravljenimi skupinami klinično ni pomembneje razlikovala. Analize klinične remisije v 52. tednu pri bolnikih brez odziva v 6. tednu, ki pa so nato dosegli odziv v 10. tednu ali 14. tednu kažejo, da bolnikom s Crohnovo boleznijo brez odziva lahko koristi odmerek vedolizumaba v 10. tednu.

Bolniki, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom na vsakih 8 tednov izgubili odziv, so se v študiji GEMINI 2 lahko vključili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejemali na vsake 4 tedne. Klinična remisija v 28. tednu je bila dosežena pri 23 % takšnih bolnikov, v 52. tednu pa pri 32 % bolnikov.

Bolniki s kliničnim odzivom po prejemu vedolizumaba na 0. in 2. teden, ki so nato bili randomizirani na placebo (od 6. do 52. tedna), pri čemer se je klinični odziv izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija v 28. tednu dosežena pri 46 % bolnikov, v 52. tednu pa pri 41 % bolnikov.

V tej odprti podaljšani študiji sta se klinična remisija in klinični odziv pri bolnikih ohranila do 196 tednov.

Eksplorativna analiza je pokazala klinično pomembno izboljšanje pri uporabi vedolizumaba na vsake 4 tedne in na vsakih 8 tednov v študiji GEMINI 2. V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so od izhodišča pa do 52. tedna opazili pomembno večja izboljšanja pri ocenah EQ-5D in EQ-5D VAS, skupnem indeksu IBDQ in podoceni indeksa IBDQ (črevesni simptomi in sistemsko funkcioniranje).

Pavčitis

Učinkovitost in varnost intravenskega vedolizumaba za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim pavčitisom sta bili dokazani v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji, ki je ocenjevala učinkovitost v 14. in 34. tednu (EARNEST). Vključenim bolnikom so vsaj eno leto pred randomizacijo zaradi ulceroznega kolitisa opravili proktokolektomijo in analno anastomozo ilealne vrečke (IPAA) in pri njih se je razvil aktivni kronični pavčitis (opredeljen kot odvisen od antibiotikov (ponavljajoč se) oz. odporen na antibiotike), s spremenjenim indeksom aktivnosti pavčitisa (mPDAI) ob izhodišču z oceno ≥ 5 in endoskopsko podoceno ≥ 2 . Vsi bolniki so prejeli sočasno antibiotično zdravljenje s ciprofloksacinom 500 mg dvakrat na dan od začetka zdravljenja do 4. tedna. Bolniki so med študijo po potrebi prejeli dodatna zdravljenja z antibiotiki, vključno zaradi izbruhov pavčitisa.

Bolniki (n = 102) so bili randomizirani (1 : 1) tako, da so prejeli intravenski vedolizumab 300 mg ali intravenski placebo v 0., 2. in 6. tednu ter nato vsakih 8 tednov do 30. tedna. Primarni cilj je bila klinična remisija (opredeljena kot ocena mPDAI < 5 in zmanjšanje skupne ocene mPDAI za ≥ 2 točki od izhodišča) v 14. tednu. Preglednica 6 prikazuje rezultate primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov v 14. tednu, preglednica 7 pa rezultate iz sekundarnih opazovanih dogodkov v 34. tednu.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v 14. tednu v študiji EARNEST

Opazovani dogodek	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Razlika Vedolizumab-Placebo (95-% IZ) [odstotnih točk]
Klinična remisija*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remisija PDAI [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Klinični odziv [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinična remisija je opredeljena kot ocena mPDAI < 5 in skupno znižanje ocene mPDAI za ≥ 2 točki od izhodišča

[†]p < 0,05

[‡] Remisija PDAI je opredeljena kot ocena mPDAI < 7 in znižanje ocene PDAI za ≥ 3 točke od izhodišča

[§] Klinični odziv je opredeljen kot ocena mPDAI za ≥ 2 točki od izhodišča

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti v 34. tednu v študiji EARNEST

Opazovani dogodek	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Razlika Vedolizumab-Placebo (95-% IZ) [odstotnih točk]
Klinična remisija*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
Remisija PDAI [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinični odziv ^{§¶}	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinična remisija je opredeljena kot ocena mPDAI < 5 in skupno znižanje ocene mPDAI za ≥ 2 točki od izhodišča

[‡] Remisija PDAI je opredeljena kot ocena mPDAI < 7 in znižanje ocene PDAI za ≥ 3 točke od izhodišča

[§] Klinični odziv je opredeljen kot ocena mPDAI za ≥ 2 točki od izhodišča

Približno dve tretjini bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje (za UC ali pavčitis) z antagonisti TNF α (33 v skupinah, ki so prejemale vedolizumab, in 31 v skupinah, ki so prejemale placebo). Med temi je 33,3 % bolnikov v skupini, ki je prejemale vedolizumab, doseglo klinično remisijo v 14. tednu (W14) v primerjavi z 9,7 % v skupini, ki je prejemale placebo.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko enkratnega in ponavljajočih se odmerkov vedolizumaba so raziskali pri zdravih osebah in bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo. Farmakokinetika vedolizumaba pri bolnikih s pavčitisom ni bila raziskana, vendar se pričakuje, da bo podobna kot pri bolnikih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo.

Pri bolnikih, ki so vedolizumab v odmerku 300 mg prejeli v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 0. in 2. teden, je povprečna najmanjša koncentracija v serumu v 6. tednu pri bolnikih z ulceroznim kolitisom znašala 27,9 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 15,51$), pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 26,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 17,45$). V študijah intravenske uporabe vedolizumaba so bolniki v 6. tednu začeli s prejetjem intravenske oblike vedolizumaba v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov ali na vsake 4 tedne. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so vedolizumab prejeli na vsakih osem tednov, je povprečna najmanjša serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 11,2 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 7,24$), pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli na vsake štiri tedne, pa 38,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 24,43$). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so vedolizumab prejeli na vsakih osem tednov, je povprečna najmanjša serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 13,0 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 9,08$), pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli na vsake štiri tedne, pa 34,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 22,55$).

Porazdelitev

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da je volumen porazdelitve vedolizumaba približno 5 litrov. Vezave vedolizumaba na plazemske proteine niso vrednotili. Vedolizumab je terapevtsko monoklonsko protiteleso zato vezava na plazemske proteine ni pričakovana.

Vedolizumab po intravenski aplikaciji ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Po intravenski aplikaciji vedolizumaba v odmerku 450 mg pri zdravih prostovoljcih vedolizumaba v cerebrospinalni tekočini niso odkrili.

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike na podlagi intravenskih in podkožnih podatkov kažejo, da očistek vedolizumaba znaša približno 0,162 l/dan (po linearni poti izločanja), razpolovni čas v serumu pa 26 dni. Natančna pot izločanja vedolizumaba ni znana. Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da lahko nizka raven albumina, večja telesna masa in predhodno zdravljenje z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) povečajo očistek vedolizumaba, vendar pa obseg njihovih učinkov ne velja za klinično pomembnega.

Linearnost

Vedolizumab pri koncentracijah v serumu, večjih od 1 $\mu\text{g/ml}$, kaže linearno farmakokinetiko.

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali s Crohnovo boleznijo starost ne vpliva na očistek vedolizumaba. Ne pričakuje se, da bi starost vplivala na očistek vedolizumaba pri bolnikih s pavčitisom. Formalne študije, ki bi ovrednotile vpliv okvare ledvic ali jeter na farmakokinetiko vedolizumaba, niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, karcinogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dolgoročne študije na živalih, ki bi ovrednotile kancerogeni potencial vedolizumaba, niso bile izvedene, saj farmakološko odzivni modeli za monoklonska protitelesa ne obstajajo. Pri 13- in 26-tedenskih toksikoloških študijah pri farmakološko odzivnih vrstah (opice *Cynomolgus*) niso opazili znakov celične hiperplazije ali sistemske imunomodulacije, ki bi potencialno lahko bila povezana z onkogenezo. Razen tega pa tudi *in vitro* na tumorskih celičnih linijah človeškega izvora z izraženim integrinom $\alpha_4\beta_7$ niso ugotovili učinkov vedolizumaba na delež proliferacij ali citotoksičnih učinkov.

Posebne študije o vplivu vedolizumaba na plodnost pri živalih niso bile izvedene. Dokončnega zaključka o vplivu na moške reproduktivne organe na osnovi študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah *Cynomolgus* ni mogoče podati. Zaradi odsotnosti vezave vedolizumaba na moško reproduktivno tkivo pri opicah in človeku in ohranjeni plodnosti samcev, opaženi pri miših z izbitim genom za integrin β_7 (" β_7 integrin-knockout mice"), vpliva vedolizumaba na moško plodnost ne pričakujemo.

Pri dajanju vedolizumaba brejim opicam *Cynomolgus* med večino obdobja gestacije niso odkrili dokazov o teratogenih učinkih ali vplivov na prenatalni ali postnatalni razvoj mladičev do 6. meseca starosti. Pri 3 od 11 opic *Cynomolgus*, ki so prejemale vedolizumab v odmerku 100 mg/kg na vsaka 2 tedna, so 28. dan po kotitvi v mleku odkrili majhne količine (< 300 $\mu\text{g/l}$) vedolizumaba, pri živalih, ki so prejemale odmerek 10 mg/kg, pa vedolizumaba v mleku niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid
L-argininijev klorid
Saharoza
Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Dokazano je bilo, da je rekonstituirana raztopina v viali pri temperaturi 2 °C–8 °C stabilna 8 ur. Razredčeno raztopino, z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, lahko v infuzijski vrečki hranite 12 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C ali 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Kombinirana stabilnost vedolizumaba v viali in infuzijski vrečki z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, je skupno 12 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C ali 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C. 24-urno obdobje lahko za rekonstituirano raztopino v viali vključuje do 8 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in za razredčeno raztopino v infuzijski vrečki do 12 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C, vendar mora biti infuzijska vrečka shranjena v hladilniku (pri temperaturi 2 °C–8 °C) preostanek 24-urnega obdobja.

Ne zamrzujte rekonstituirane raztopine v viali ali rekonstituirane raztopine v infuzijski vrečki.

	Pogoji shranjevanja	
	V hladilniku (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
rekonstituirana raztopina v viali	8 ur	Ne shranjujte ¹
razredčena raztopina z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), raztopino za injiciranje	24 ur ^{2,3}	12 ur ²

¹ Za rekonstituirano raztopino je dovoljeno do 30 minut

² Za ta čas se predvideva, da se rekonstituirana raztopina nemudoma razredči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, in se shranjuje samo v infuzijski vrečki. Ves čas, ko je bila rekonstituirana raztopina v viali, je treba odšteti od časa, dovoljenega za shranjevanje raztopine v infuzijski vrečki.

³ V ta čas se šteje največ 12 ur pri temperaturi 20 °C – 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v 20 ml stekleni viali (steklo tipa 1), zaprti z gumijastim zamaškom, aluminijastim obročkom in plastično zaporko.

Pakiranje: škatla z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo in infundiranje

1. Entyvio raztopino za intravensko infundiranje morate pripraviti v aseptičnih pogojih.
2. Odstranite zaporko in zamašek vialo obrišite z alkoholnim zložencem. Vedolizumab rekonstituirajte s 4,8 ml sterilne vode za injekcije sobne temperature (20 °C–25 °C) s pomočjo injekcijske brizge in injekcijske igle, velikosti 21–25 G.
3. Injekcijsko iglo zabodite skozi osrednji del zamaška vialo in tok tekočine usmerite na steno vialo, da preprečite prekomerno penjenje.
4. Vialo vsaj 15 sekund nežno vrtite. Viale ne smete močno stresati ali obračati.
5. Vialo pustite počivati do 20 minut pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C), da se vsebina rekonstituira in vsa pena usede. Med tem časom lahko vialo vrtite in opazujete raztapljanje vsebine. Če se vsebina po 20 minutah popolnoma ne raztopi, počakajte še nadaljnjih 10 minut.
6. Po rekonstituciji in pred redčenjem raztopino preglejte glede morebitne prisotnosti trdnih delcev in spremembe barve. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra ali opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena in brez vidnih trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine z neznačilno barvo ali vsebnostjo trdnih delcev ne smete aplicirati.
7. Ko se zdravilo raztopi, vialo 3-krat nežno obrnite.
8. Nemudoma izvlecite 5 ml (300 mg) rekonstituirane raztopine zdravila Entyvio v injekcijsko brizgo s pomočjo injekcijske igle, velikosti 21–25 G.
9. 5 ml (300 mg) rekonstituirane raztopine zdravila Entyvio dodajte v 250 ml sterilne raztopine za injiciranje natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in vsebino infuzijske vrečke nežno premešajte

(pred dodajanjem zdravila Entyvio iz infuzijske vrečke ni treba odstraniti 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje). V tako pripravljeno raztopino za infundiranje ali set za intravensko infundiranje ne dodajajte drugih zdravil. Raztopino za infundiranje aplicirajte v obliki 30 minutne intravenske infuzije (glejte poglavje 4.2).

Raztopino za infundiranje morate uporabiti čim prej po rekonstituciji.

Neporabljene rekonstituirane raztopine ali raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo.

Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/14/923/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. maj 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. december 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mg vedolizumaba v 0,68 ml.

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 108 mg vedolizumaba v 0,68 ml.

Vedolizumab je humanizirano IgG₁ monoklonsko protitelo, proizvedeno na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-Chinese hamster ovary) z uporabo tehnologije rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Entyvio je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, če pri predhodnem ustaljenem zdravljenju ali zdravljenju z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α) odziv na zdravljenje ni bil zadosten, je izzvenel ali pa bolniki takšnega zdravljenja niso prenašali.

Crohnova bolezen

Zdravilo Entyvio je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, če pri predhodnem ustaljenem zdravljenju ali zdravljenju z zaviralcem tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α) odziv na zdravljenje ni bil zadosten, je izzvenel ali pa bolniki takšnega zdravljenja niso prenašali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem ulzeroznega kolitisa ali Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Bolniki morajo prejeti navodilo za uporabo.

Odmerjanje

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen

Priporočeni režim odmerjanja pri subkutani uporabi vedolizumaba kot vzdrževalnega zdravljenja po vsaj 2 intravenskih infuzijah je 108 mg v obliki subkutane injiciranja enkrat na vsaka 2 tedna. Prvi subkutani odmerek je treba injicirati namesto naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka, nato pa na vsaka 2 tedna.

Za režim intravenskega odmerjanja glejte poglavje 4.2 v povzetku glavnih značilnosti zdravila Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Na voljo ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi lahko ugotovili, ali imajo bolniki, pri katerih se odziv na vzdrževalno zdravljenje s subkutano obliko vedolizumaba zmanjša, koristi od povečanja pogostnosti odmerjanja.

O prehajanju bolnikov s subkutane oblike vedolizumaba na intravensko obliko vedolizumaba med vzdrževalnim zdravljenjem ni podatkov.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z vedolizumabom, se odmerek kortikosteroida morda lahko zmanjša in/ali zdravljenje s kortikosteroidi ukine v skladu s standardnimi smernicami.

Ponovna uvedba zdravljenja in izpuščen(-i) odmerek(-ki)

Če je bilo zdravljenje s subkutano obliko vedolizumaba prekinjeno ali če bolnik izpusti enega ali več načrtovanih subkutanih odmerkov vedolizumaba, je treba bolniku svetovati, naj si naslednji subkutani odmerek injicira čim prej, nato pa na vsaka 2 tedna. V kliničnih preskušanjih so obdobja prekinitve zdravljenja trajala do 46 tednov, pri ponovni uvedbi zdravljenja s subkutano obliko vedolizumaba pa niso ugotovili očitnega povečanja pogostnosti neželenih učinkov ali reakcij na mestu injiciranja (glejte poglavje 4.8).

Posebne populacije

Starostniki

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagajati. Pri analizah populacijske farmakokinetike vpliva starosti niso ugotovili (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri teh populacijah bolnikov, uporabe vedolizumaba niso raziskovali. Priporočil za odmerjanje tako ne moremo navesti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vedolizumaba pri otrocih, starih od 0 do 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Raztopina za injiciranje Entyvio (v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem injekcijskem peresniku) je namenjena samo za subkutano injiciranje.

Subkutano obliko vedolizumaba si lahko bolnik injicira sam ali mu ga lahko injicira skrbnik, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če se bolnik oziroma skrbnik pred tem nauči tehnike pravilnega subkutane injiciranja. Izčrpna navodila za injiciranje z napolnjeno injekcijsko brizgo oz. napolnjenim injekcijskim peresnikom so navedena v ustreznem navodilu za uporabo.

Za nadaljnja navodila o pripravi in posebne previdnostne ukrepe pri ravnanju glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Hude aktivne okužbe, kot so tuberkuloza (TB), sepsa, okužba s citomegalovirusom in listerioza, ter oportunistične okužbe, kot je progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Preobčutljivostne reakcije

V kliničnih študijah so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij, ki pa so bile večinoma blage do zmerne (glejte poglavje 4.8).

V primeru pojava anafilaktične reakcije ali druge resne reakcije, je treba uporabo vedolizumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Okužbe

Vedolizumab je za črevo selektiven integrinski zaviralec brez znanega sistemskega zaviranja imunske odzivnosti (glejte poglavje 5.1).

Zdravniki se morajo zavedati možnega večjega tveganja za pojav oportunističnih okužb ali okužb za katere črevo predstavlja obrambno pregrado (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s hudimi aktivnimi okužbami se zdravljenja ne sme uvesti vse dokler okužbe niso ustrezno nadzorovane. Pri bolnikih, pri katerih se med kroničnim zdravljenjem z vedolizumabom pojavi huda okužba, mora zdravnik presoditi o zadržanju zdravljenja z zdravilom Entyvio. Pri bolnikih z nadzorovano hudo kronično okužbo ali anamnezo ponavljajočih se hudih okužb se je treba za zdravljenje z vedolizumabom odločiti po posebej skrbnem in previdnem razmisleku. Bolnike je treba pred uvedbo zdravljenja, med zdravljenjem in po zdravljenju skrbno nadzirati glede okužb.

Pri bolnikih z aktivno tuberkulozo je uporaba vedolizumaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom je treba bolnike pregledati na tuberkulozo v skladu z lokalno prakso. Če se ugotovi latentno tuberkulozo, je pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom treba začeti ustrezno protituberkulozno zdravljenje v skladu z lokalnimi priporočili. Pri bolnikih, pri katerih se tuberkulozo ugotovi med zdravljenjem z vedolizumabom, je treba zdravljenje z vedolizumabom prekiniti dokler se tuberkuloza ne razreši.

Uporaba nekaterih integrinskih zaviralcev in nekaterih zdravil za sistemsko zaviranje imunske odzivnosti je bila povezana s pojavom progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), redke in pogosto usodne oportunistične okužbe, ki jo povzroča JC virus (John Cunninghamov virus). Vedolizumab z vezavo na integrin $\alpha_4\beta_7$, izražen na črevesnih limfocitih, zmanjšuje imunsko odzivnost selektivno v črevesu. Pri zdravih osebah sistemskega zaviranja imunske odzivnosti sicer niso opazili, vendar pa sistemski vplivi na delovanje imunskega sistema pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo niso znani.

Zdravstveni delavci morajo bolnike nadzirati glede pojava kakršnih koli novih ali poslabšanja že prisotnih nevroloških znakov in simptomov in bolnike po potrebi napotiti na specialistični nevrološki pregled. V primeru suma na PML je treba zdravljenje z vedolizumabom zadržati, če pa se sum potrdi, je treba zdravljenje trajno ukiniti.

Novotvorbe

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in s Crohnovo boleznijo je tveganje za novotvorbe večje. Zdravila, ki spreminjajo imunsko odzivnost, lahko povečajo tveganje za razvoj malignih bolezni (glejte poglavje 4.8).

Predhodna in sočasna uporaba bioloških zdravil

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom ali rituksimabom, podatki iz kliničnega preskušanja vedolizumaba niso na voljo. Pri odločanju o zdravljenju teh bolnikov z vedolizumabom je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z natalizumabom, je pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom običajno treba počakati najmanj 12 tednov, razen če klinično stanje bolnika ne narekuje drugače.

Podatki iz kliničnega preskušanja sočasnega zdravljenja z vedolizumabom in biološkimi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti niso na voljo. Uporaba vedolizumaba pri teh bolnikih tako ni priporočljiva.

Živa in peroralna cepiva

V s placebom nadzorovani študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, enkratni 750-mg odmerek vedolizumaba pri osebah, ki so bile cepljene intramuskularno s 3 odmerki rekombinantnega površinskega antigena virusa hepatitisa B, ni zmanjšal deležev zaščitne imunosti proti virusu hepatitisa B. Pri vedolizumabu izpostavljenih osebah so po prejemu mrtvega peroralnega cepiva proti koleri opazili nižje deleže serokonverzije. Vpliv na druga cepiva za peroralno ali nazalno uporabo ni znan. Priporočljivo je, da so pred uvedbo zdravljenja z vedolizumabom, vsi bolniki cepljeni z vsemi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje. Med zdravljenjem z vedolizumabom lahko bolniki še naprej prejemajo mrtva cepiva. Pri bolnikih, ki so se zdravili z vedolizumabom, ni podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi. Cepiva proti gripi je treba injicirati v skladu z rutinsko klinično prakso. Druga živa cepiva se sočasno z vedolizumabom lahko uporablja le, če koristi cepljenja jasno prevladajo nad tveganji.

Indukcija remisije Crohnove bolezni

Pri nekaterih bolnikih lahko indukcija remisije Crohnove bolezni traja do 14 tednov. Razlogi za to niso povsem pojasnjeni, lahko pa bi bili povezani z mehanizmom delovanja. To je treba upoštevati, še posebej pri bolnikih z močno aktivno boleznijo v izhodišču, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α) (glejte tudi poglavje 5.1).

Eksplorativne analize podskupin iz kliničnih preskušanj pri Crohnovi bolezni kažejo, da je indukcija remisije Crohnove bolezni z vedolizumabom pri bolnikih, ki se sočasno ne zdravijo s kortikosteroidi, lahko manj učinkovita kot pri bolnikih, ki se sočasno že zdravijo s kortikosteroidi (ne glede na sočasno zdravljenje z imunomodulatorji, glejte poglavje 5.1).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Uporabo vedolizumaba so raziskovali pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo, ki so sočasno uporabljali kortikosteroide, imunomodulatorje (azatioprin, 6-merkaptopurin in metotreksat) ter aminosalicilate. Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna uporaba teh

zdravil ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko vedolizumaba. Vpliva vedolizumaba na farmakokinetiko pogosto sočasno uporabljenih zdravil niso raziskovali.

Cepjenja

Živa cepiva, še posebej živa cepiva za peroralno uporabo, je pri sočasni uporabi z vedolizumabom treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 18 tednov po prejemu zadnjega odmerka.

Nosečnost

Podatkov o uporabi vedolizumaba pri nosečnicah je malo.

V majhni prospektivni opazovalni študiji pri 99 ženskah z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, zdravljenih z vedolizumabom, je bila stopnja večjih prirojenih napak 7,4 %, in v študiji pri 76 ženskah z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, zdravljenih z drugimi biološkimi zdravili, je bila stopnja večjih prirojenih napak 5,6 % (prilagojeno relativno tveganje (RR) 1,07; 95-% interval zaupanja (IZ): 0,33; 3,52).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi vedolizumaba bolje izogibati, razen če koristi zdravljenja jasno prevladajo nad kakršnim koli možnim tveganjem tako za mater kot za plod.

Dojenje

Vedolizumab je bil zaznan v materinem mleku. Učinek vedolizumaba na dojene otroke in učinki na proizvodnjo mleka niso znani. V študiji dojenja samo z mlekom, ki je ocenjevala koncentracijo vedolizumaba v materinem mleku doječih žensk z aktivnim ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo, ki je prejemale vedolizumab, je bila koncentracija vedolizumaba v materinem mleku približno 0,4 % do 2,2 % koncentracije materinega seruma, pridobljene iz zgodovinske študije vedolizumaba. Ocenjeni povprečni dnevni odmerek vedolizumaba, ki ga je dojenček zaužil, je bil 0,02 mg/kg/dan (kar je približno 21 % povprečnega dnevnega odmerka matere, prilagojenega telesni masi).

Pri uporabi vedolizumaba pri doječih materah je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater in možnih tveganj za dojenčka.

Plodnost

O vplivu vedolizumaba na plodnost pri človeku ni podatkov. Pri študijah na živalih vplivov na plodnost samcev in samic niso formalno ovrednotili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vedolizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri majhnem številu bolnikov so namreč poročali o pojavu omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe (npr. nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa in sinusitis), glavobol, navzea, pireksija, utrujenost, kašelj, artralgijska bolečina.

Z izjemo reakcij na mestu injiciranja (pri subkutani uporabi) niso opazili klinično pomembnih razlik v splošnem varnostnem profilu in neželenih učinkih pri bolnikih, ki so prejeli subkutano obliko vedolizumaba, v primerjavi z varnostnim profilom pri bolnikih v kliničnih študijah intravenske uporabe vedolizumaba.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnega preskušanja in spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	pogosti	pljučnica okužba s <i>Clostridium difficile</i> , bronhitis, gastroenteritis, okužba zgornjih dihal, gripa, sinuzitis, faringitis, herpes zoster
	občasni	okužba dihal, kandidoza vulve in nožnice, kandidoza ustne sluznice
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	anafilaktična reakcija, anafilaktični šok
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezija
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosne sluznice, kašelj
	neznana pogostnost	intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	pogosti	absces zadnjika, fisura ob zadnjiku, navzea, dispepsija, zaprtost, napihnjenost trebuha, flatulenca, hemoroidi

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, srbenje, ekcem, rdečina, nočno znojenje, akna
	občasni	folikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečina v sklepih
	pogosti	mišični krči, bolečina v hrbtu, oslabelost mišic, utrujenost, bolečina v okončini
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu infundiranja (vključno z bolečino na mestu infundiranja in iritacijo na mestu infundiranja), reakcija, povezana z infundiranjem, reakcije na mestu injiciranja [#]
	občasni	mrzlica, občutek mraza

[#]Samo pri subkutani uporabi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja (vključno z bolečino, edemom, eritemom ali srbenjem) so poročali pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli subkutano obliko vedolizumaba (kumulativna analiza varnosti). Nobena od teh reakcij na mestu injiciranja ni zahtevala prekinitve zdravljenja v okviru študije ali sprememb režima odmerjanja zdravila. Večina reakcij na mestu injiciranja je izvenela v 1–4 dneh. O anafilaksiji po subkutani uporabi vedolizumaba niso poročali.

Okužbe

V nadzorovanih študijah intravenske uporabe vedolizumaba GEMINI 1 in 2 je delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, znašal 0,85 na bolnik-letu ("patient-year"), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,70 na bolnik-letu. Okužbe so bile predvsem nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, sinuzitis in okužbe sečil. Po ozdravitvi okužbe se je zdravljenje z vedolizumabom pri večini bolnikov nadaljevalo.

V nadzorovanih študijah intravenske uporabe vedolizumaba GEMINI 1 in 2 je delež resnih okužb pri bolnikih, ki so se zdravili z vedolizumabom, znašal 0,07 na bolnik-letu, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 0,06 na bolnik-letu. Delež resnih okužb se s časom ni pomembneje povečal.

V nadzorovanih in odprtih študijah intravenske uporabe vedolizumaba pri odraslih so poročila o resnih okužbah vključevala tuberkulozo, sepsa (tudi posamezni smrtni primeri), salmonelozno sepsa, listeriozni meningitis in citomegalovirusni kolitis.

V kliničnih študijah subkutane uporabe vedolizumaba je delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, znašal 0,26 na bolnik-letu. Najpogostejše okužbe so bile nazofaringitis, okužba zgornjih dihal, bronhitis in gripa.

V kliničnih študijah subkutane uporabe vedolizumaba je delež resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih s subkutano obliko vedolizumaba, znašal 0,02 na bolnik-letu.

V kliničnih študijah subkutane in intravenske uporabe vedolizumaba je bil delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, večji pri tistih, pri katerih je ITM znašal 30 kg/m² in več, kot pri tistih, pri katerih je ITM znašal manj kot 30 kg/m².

V kliničnih študijah subkutane in intravenske uporabe vedolizumaba je bila pojavnost resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z vedolizumabom, nekoliko večja pri tistih, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem TNF α , kot pri tistih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α .

Novotvorbe

Na splošno rezultati kliničnega programa vrednotenja zdravljenja z vedolizumabom do danes ne kažejo na povečano tveganje za razvoj malignih obolenj, vendar pa je bilo število malignih obolenj majhno, dolgotrajna izpostavljenost pa omejena. Dolgoročno vrednotenje varnosti še poteka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so intravensko aplicirali odmerke do 10 mg/kg (približno 2,5-kratni priporočeni odmerek). V kliničnih preskušanjih niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali velikost odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG05.

Mehanizem delovanja

Vedolizumab je biološko zdravilo za selektivno zaviranje imunske odzivnosti v črevesu. Je humanizirano monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na integrin $\alpha_4\beta_7$, ki je izražen predvsem na celicah T pomagalkah v črevesu. Z vezavo na $\alpha_4\beta_7$ na nekaterih limfocitih vedolizumab zavira adhezijo teh celic na mukozno adresinsko celično adhezijsko molekulo-1 (MAdCAM-1-“mucosal addressin cell adhesion molecule-1”), vendar ne za žilno celično adhezijsko molekulo-1 (VCAM-1-“vascular cell adhesion molecule-1”). MAdCAM-1 je izražen predvsem na črevesnih endotelijskih celicah in ima pomembno vlogo pri nastanitvi limfocitov T v tkiva v prebavnem traktu. Vedolizumab se ne veže na integrina $\alpha_4\beta_1$ in $\alpha_E\beta_7$ in ne zavira njunih funkcij.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na posebni podskupini spominskih celic T pomagalk, ki migrirajo predvsem v gastrointestinalni (GI) trakt in povzročajo vnetje, značilno za ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, imunološko pogojeni kronični vnetni bolezni gastrointestinalnega trakta. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo vedolizumab zmanjša gastrointestinalno vnetje. Pri nečloveških primatih vedolizumab z zaviranjem interakcije med $\alpha_4\beta_7$ in MAdCAM-1 prepreči transmigracijo v črevesu prisotnih celic T pomagalk preko žilnega endotelija v parenhimsko tkivo in povzroči reverzibilno 3-kratno zvišanje teh celic v periferni krvi. Pri tamarinkah ali lisztovih opicah (*Saguinus oedipus*) s kolitisom, modelu ulceroznega kolitisa, mišji prekursor vedolizumaba omili gastrointestinalno vnetje.

Vedolizumab pri zdravih osebah, bolnikih z ulceroznim kolitisom ali bolnikih s Crohnovo boleznijo ne zviša števila nevtrofilcev, bazofilcev, eozinofilcev, B-pomagalk in citotoksičnih limfocitov T, ter skupnega števila spominskih celic T pomagalk, monocitov ali naravnih celic ubijalk v periferni krvi brez opažene levkocitoze.

Vedolizumab ni vplival na imunski nadzor in vnetje osrednjega živčevja pri eksperimentalnem avtoimunskem encefalomyelitisu pri nečloveških primatih, modelu multiple skleroze. Vedolizumab ni vplival na imunski odziv na antigenski izziv v dermisu in mišici (glejte poglavje 4.4). V nasprotju s tem pa vedolizumab zavira imunski odziv na gastrointestinalni antigenski izziv pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Pri zdravljenju z vedolizumabom se lahko razvijejo protitelesa proti vedolizumabu, ki so večinoma nevtralizacijska. Nastanek protiteles proti vedolizumabu je povezan s povečanim očistkom vedolizumaba in nižjimi stopnjami klinične remisije.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih so pri intravenskih odmerkih vedolizumaba v razponu od 0,2 do 10 mg/kg pri bolnikih opazili > 95 % nasičenost $\alpha_4\beta_7$ receptorjev pri podskupini limfocitov v obtoku, vključenih v črevesni imunski nadzor.

Vedolizumab ni vplival na cirkulacijo celic CD4⁺ in celic CD8⁺ v osrednje živčevje, kot je razvidno iz nespremenjenega razmerja CD4⁺/CD8⁺ v cerebrospinalni tekočini pred uporabo in po uporabi vedolizumaba pri zdravih prostovoljcih. Ti podatki se skladajo z rezultati preskušanj pri nečloveških primatih, pri katerih niso ugotovili učinkov na imunski nadzor v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Ulcerozni kolitis – vedolizumab za intravensko uporabo

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12, endoskopska podocena ≥ 2) so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 6. in 52. tednu (GEMINI 1). Vključeni bolniki se niso odzivali na vsaj 1 ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralcem TNF α infliksimabom (vključno s primarnim neodzivom). Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev v stabilnih odmerkih.

Za vrednotenje opazovanih dogodkov v 6. tednu so 374 bolnikov randomizirali na dvojno slep način (3:2) na prejemanje vedolizumaba v odmerku 300 mg ali placebo na 0. teden in 2. teden. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov s kliničnim odzivom (opredeljeno kot zmanjšanje celotne oceno Mayo za ≥ 3 točke in ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ob sočasnem zmanjšanju podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko ali absolutna podocena krvavitve iz danke ≤ 1 točke) v 6. tednu. Rezultati ovrednotenih primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti v 6. tednu v študiji GEMINI 1

Opazovani dogodek	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinični odziv	26 %	47 %*
Klinična remisija [§]	5 %	17 % [†]
Celjenje sluznice [¶]	25 %	41 % [‡]

* p < 0,0001

[†] p ≤ 0,001

[‡] p < 0,05

[§] Klinična remisija: celotna ocena Mayo ≤ 2 točk, nobena posamezna podocena > 1 točke

[¶] Celjenje sluznice: endoskopska podocena Mayo ≤ 1 točke

Koristen učinek vedolizumaba na klinični odziv, remisijo in celjenje sluznice so opazili tako pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α , kot tudi pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali.

V študiji GEMINI 1 sta 2 kohorti bolnikov prejeli vedolizumab na 0. teden in 2. teden: prva kohorta bolnikov je bila na dvojno slep način randomizirana bodisi na vedolizumab v odmerku 300 mg ali placebo, druga kohorta bolnikov pa se je z vedolizumabom v odmerku 300 mg zdravila na odprt način. Za oceno učinkovitosti v 52. tednu so 373 bolnikov iz 1. in 2. kohorte, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom dosegli klinični odziv, v 6. tednu randomizirali na dvojno slep način (1:1:1) na 1 od naslednjih režimov, ki se je začel v 6. tednu: vedolizumab v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov, vedolizumab v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne ali placebo na vsake 4 tedne. Bolniki, ki so dosegli klinični odziv, in so se zdravili s kortikosteroidi, so v 6. tednu morali začeti z režimom zmanjševanja odmerka kortikosteroida. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 52. tednu. Rezultati ovrednotenih primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji GEMINI 1

Opazovani dogodek	Placebo n = 126*	Vedolizumab IV vsakih 8 tednov n = 122	Vedolizumab IV vsake 4 tedne n = 125
Klinična remisija	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trajni klinični odziv [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Celjenje sluznice	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trajna klinična remisija [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov [♦]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

* Skupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele vedolizumab na 0. teden in 2. teden, in so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna

[†] p < 0,0001

[‡] p < 0,001

[§] p < 0,05

[¶] Trajni klinični odziv: klinični odziv v 6. in 52. tednu

[#] Trajna klinična remisija: klinična remisija v 6. in 52. tednu

[♦] Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so v izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih začeli v 6. tednu prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov: n = 72 za placebo, n = 70 za vedolizumab na vsakih 8 tednov in n = 73 za vedolizumab na vsake 4 tedne.

Eksplorativne analize so dale dodatne podatke o ključnih preiskanih podpopulacijah. Pri približno eni tretjini bolnikov je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α neuspešno. Od teh bolnikov je bila klinična remisija v 52. tednu dosežena pri 37 % bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na vsakih 8 tednov, 35 % bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne, in 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri populaciji bolnikov, ki so se predhodno neuspešno zdravili z zaviralcem TNF α , so pri uporabi vedolizumaba na vsakih 8 tednov, vedolizumaba na vsake 4 tedne oziroma placeba poročali o naslednjih izboljšanjih: izboljšanju trajnega kliničnega odziva (pri 47 %, 43 % oziroma 16 % bolnikov), celjenja sluznice (pri 42 %, 48 % oziroma 8 % bolnikov), trajne klinične remisije (pri

21 %, 13 % oziroma 3 % bolnikov) in klinične remisije brez uporabe kortikosteroidov (pri 23 %, 32 % oziroma 4 % bolnikov).

Bolniki, pri katerih niso uspeli dokazati odziva v 6. tednu, so ostali v študiji in prejeli vedolizumab na vsake 4 tedne. Klinični odziv z uporabo delnih ocen Mayo je bil v 10. tednu in 14. tednu dosežen pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli vedolizumab (32 % in 39 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (15 % in 21 %).

Bolniki, pri katerih se je odziv na vedolizumab pri zdravljenju na vsakih 8 tednov izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne. Klinična remisija v 28. tednu in 52. tednu je bila dosežena pri 25 % teh bolnikov.

Bolniki s kliničnim odzivom po prejemu vedolizumaba na 0. in 2. teden, ki so nato bili randomizirani na placebo (od 6. do 52. tedna), pri čemer se je klinični odziv izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija v 28. tednu dosežena pri 45 % bolnikov, v 52. tednu pa pri 36 % bolnikov.

V tej odprti podaljšani študiji, so se koristni zdravljenja z vedolizumabom, ovrednotene z delno oceno Mayo, s klinično remisijo in kliničnim odzivom ohranile do 196 tednov.

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL- "Health-related quality of life") so ovrednotili z za vnetno bolezen črevesa specifičnim vprašalnikom IBDQ ("Inflammatory Bowel Disease Questionnaire") in splošnima vprašalnikoma SF-36 in EQ-5D. Eksplorativna analiza je pokazala klinično pomembno izboljšanje v skupinah, ki so prejemale vedolizumab. V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so v 6. tednu in 52. tednu opazili pomembno večja izboljšanja pri ocenah EQ-5D in EQ-5D VAS, vseh podlestvicah IBDQ (črevesni simptomi, sistemsko funkcioniranje, čustveno funkcioniranje in socialno funkcioniranje) in vseh podlestvicah SF-36, vključno s skupno oceno s področja telesnega (PCS- "Physical Component Summary") in duševnega (MCS- "Mental Component Summary") zdravja.

Ulcerozni kolitis – vedolizumab za subkutano uporabo

Učinkovitost in varnost subkutane uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno ≥ 2) so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 52. tednu (VISIBLE 1). Bolniki, vključeni v študijo VISIBLE 1 ($n = 383$), se niso odzivali na vsaj 1 ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralci TNF α (vključno s primarnim neodzivom). Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev v stabilnih odmerkih.

Za randomizacijo so bili primerni bolniki, ki so v 6. tednu dosegli klinični odziv na odprto zdravljenje z intravensko uporabo vedolizumaba. Za vrednotenje opazovanih dogodkov v 52. tednu so 216 (56,4 %) bolnikov randomizirali in zdravili na dvojno slep način (2:1:1) z enim od naslednjih režimov: subkutana uporaba vedolizumaba v odmerku 108 mg na vsaka 2 tedna, intravenska uporaba vedolizumaba v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov ali uporaba placeba.

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov so bile primerljive med skupino za prejemanje vedolizumaba in skupino za prejemanje placeba. Ocena Mayo ob izhodišču je bila od 9 do 12 (močno aktivni ulcerozni kolitis) pri približno 62 % celotne populacije študije ter od 6 do 8 (zmerno aktivni ulcerozni kolitis) pri približno 38 % celotne populacije študije.

Primarni opazovani dogodek: klinično remisijo so opredelili kot celotno oceno Mayo ≤ 2 točki in brez posamezne podocene > 1 v 52. tednu pri bolnikih, ki so v 6. tednu dosegli klinični odziv na začetno zdravljenje z intravensko obliko vedolizumaba. Klinični odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje celotne ocene Mayo za ≥ 3 točke in ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ob sočasnem zmanjšanju podocene krvavitve iz danke za ≥ 1 točko ali absolutna podocena krvavitve iz danke ≤ 2 točke in brez posamezne podocene > 1 .

Rezultati ovrednotenih primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji VISIBLE 1

Opazovani dogodek ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab SC 108 mg vsaka 2 tedna n = 106	Vedolizumab IV 300 mg vsakih 8 tednov n = 54	Ocena ^c razlike med zdravljenjema (95-% IZ); vedolizumab SC v primerjavi s placebom	P-vrednost ^c
Klinična remisija ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Celjenje sluznice ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Trajni klinični odziv ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Trajna klinična remisija ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NP)
Remisija brez kortikosteroidov ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NP)

^aOpazovani dogodki so navedeni v vrstnem redu glede na opravljeno testiranje s fiksnim zaporedjem za nadzor napake tipa 1 pri 5 %.

^bSkupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele intravensko obliko vedolizumaba na 0. teden in 2. teden, ter so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna.

^cOcena razlike med zdravljenjema in p-vrednost za vse opazovane dogodke temelji na Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi.

^dKlinična remisija: celotna ocena Mayo \leq 2 točki in brez posamezne podocene > 1 točka v 52. tednu

^eCeljenje sluznice: endoskopska podocena Mayo \leq 1 točka

^fTrajni klinični odziv: klinični odziv v 6. in 52. tednu

^gTrajna klinična remisija: klinična remisija v 6. in 52. tednu

^hKlinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov, ki so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, je bilo: n = 24 za placebo, n = 45 za subkutano uporabo vedolizumaba in n = 21 za intravensko uporabo vedolizumaba.

NP = nepomembno (2-stranska p-vrednost > 0,05)

Primarni in sekundarni opazovani dogodki so bili analizirani v podskupinah bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali (37 %; n = 80), in bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α (63 %; n = 136).

Rezultati iz študije pri bolnikih, zdravljenih s placebom in subkutano obliko vedolizumaba v teh podskupinah, so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5. Rezultati študije VISIBLE 1 v 52. tednu, analizirani glede na odziv na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α

	Zdravljenje vsaka 2 tedna	
	Placebo	Vedolizumab SC 108 mg
Neodziv na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNFα	n = 19	n = 39
Klinična remisija	5,3 %	33,3 %
Celjenje sluznice	5,3 %	46,2 %
Trajni klinični odziv	15,8 %	66,7 %
Trajna klinična remisija	0 %	2,6 %
Klinična remisija brez kortikosteroidov ^a	8,3 %	27,3 %
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNFα	n = 37	n = 67
Klinična remisija	18,9 %	53,7 %
Celjenje sluznice	29,7 %	62,7 %
Trajni klinični odziv	35,1 %	62,7 %
Trajna klinična remisija	8,1 %	22,4 %
Klinična remisija brez kortikosteroidov ^b	8,3 %	30,4 %

^a Število bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali in ki so ob izhodišču uporabljali kortikosteroide, je bilo: n = 12 za placebo in n = 22 za subkutano obliko vedolizumaba.

^b Število bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α in ki so ob izhodišču uporabljali kortikosteroide, je bilo: n = 12 za placebo in n = 23 za subkutano obliko vedolizumaba

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL- "Health-related quality of life") so ovrednotili z za vnetno bolezen črevesa specifičnim vprašalnikom IBDQ ("Inflammatory Bowel Disease Questionnaire") in petdimenzionalnim splošnim vprašalnikom EuroQol (EQ-5D, vključno z EQ 5D VAS). Delovna učinkovitost je bila ocenjena na podlagi vprašalnika za oceno zmanjšanja delovne učinkovitosti in aktivnosti zaradi ulceroznega kolitisa (WPAI-UC – "Work Productivity and Activity Impairment – Ulcerative Colitis"). V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s subkutano obliko vedolizumaba, v 52. tednu opazili večja izboljšanja pri ocenah IBDQ, EQ-5D in WPAI-UC.

Bolniki, ki so zaključili študijo VISIBLE 1, so se lahko vključili v potekajočo, odprto podaljšano študijo za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravljenja s subkutano uporabo vedolizumaba pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo.

Bolniki v študiji VISIBLE 1, ki v 6. tednu niso dosegli kliničnega odziva, so v 6. tednu prejeli tretji odmerek vedolizumaba 300 mg v obliki intravenske infuzije. Od bolnikov, ki so v 6. tednu prejeli tretji odmerek vedolizumaba 300 mg v obliki intravenske infuzije, je v 14. tednu klinični odziv doseglo 79,7 % (114/143) bolnikov. Bolniki, ki so v 14. tednu dosegli klinični odziv, so se lahko vključili v odprto podaljšano študijo in začeli prejemati subkutano obliko vedolizumaba 108 mg vsaka 2 tedna. V tej odprti podaljšani študiji je bil klinični odziv, ocenjen z uporabo delne ocene Mayo (standardizirano merilo, ki vključuje 3 od 4 točkovnih podocen celotne ocene Mayo: pogostost odvajanja blata, krvavitev iz danke in zdravnikova splošna ocena), v 40. tednu po prehodu na subkutano uporabo vedolizumaba dosežen pri 39,2 % (40/102) bolnikov.

Bolniki, randomizirani v skupino za zdravljenje z intravensko obliko vedolizumaba v študiji VISIBLE 1, so prejeli intravenski odmerek vedolizumaba 300 mg na 0., 2. in 6. teden in nato vsakih 8 tednov do 52. tedna. V 52. tednu so bili ti bolniki vključeni v odprto podaljšano študijo in prejeli subkutani odmerek vedolizumaba 108 mg vsaka 2 tedna. V tej odprti podaljšani študiji se je klinična remisija, ocenjena z delno oceno Mayo, v 24. tednu po prehodu na subkutano uporabo vedolizumaba ohranila pri 77 % bolnikov.

Crohnova bolezen – vedolizumab za intravensko uporabo

Učinkovitost in varnost intravenske uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI-“Crohn’s Disease Activity Index”] od 220 do 450) so vrednotili v 2 študijah (GEMINI 2 in 3). Vključeni bolniki se niso odzivali na vsaj 1 ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralci TNF α (vključno s primarnim neodzivom). Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih kortikosteroidov, imunomodulatorjev in antibiotikov v stabilnih odmerkih.

Študija GEMINI 2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 6. tednu in 52. tednu. Bolnike (n = 368) so randomizirali na dvojno slep način (3:2) na 2 odmerka vedolizumaba 300 mg ali placeba na 0. teden in 2. teden. 2 primarna opazovana dogodka sta bila delež bolnikov v klinični remisiji (opredeljeno kot indeks CDAI \leq 150 točk) v 6. tednu in delež bolnikov z okrepljenim kliničnim odzivom (opredeljeno kot zmanjšanje indeksa CDAI za \geq 100 točk od izhodišča) v 6. tednu (glejte preglednico 6).

Študija GEMINI 2 je vključevala 2 kohorti bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na 0. in 2. teden: prva kohorta bolnikov je bila na dvojno slep način randomizirana bodisi na vedolizumab v odmerku 300 mg ali placebo, druga kohorta bolnikov pa se je z vedolizumabom v odmerku 300 mg zdravila na odprt način. Za oceno učinkovitosti v 52. tednu so 461 bolnikov iz 1. in 2. kohorte, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom dosegli klinični odziv (opredeljen kot zmanjšanje indeksa CDAI za \geq 70 točk od izhodišča), v 6. tednu randomizirani na dvojno slep način (1:1:1) na 1 od naslednjih režimov, ki se je začel v 6. tednu: vedolizumab v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov, vedolizumab v odmerku 300 mg na vsake 4 tedne ali placebo na vsake 4 tedne. Bolniki, ki so dosegli klinični odziv, so v 6. tednu morali začeti z režimom zmanjševanja odmerka kortikosteroida. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 52. tednu (glejte preglednico 7).

Študija GEMINI 3 je bila druga randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vrednotila učinkovitost v 6. tednu in 10. tednu v podskupini bolnikov, ki se niso odzvali vsaj na 1 ustaljeno zdravljenje in na zdravljenje z zaviralcem TNF α (vključno s primarnim neodzivom) pa tudi v celotni populaciji, ki je prav tako vključevala bolnike, ki se niso odzvali na vsaj 1 ustaljeno zdravljenje in se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α . Bolnike (n = 416), od tega približno 75 % bolnikov brez odziva na zdravljenje z zaviralcem TNF α , so randomizirali na dvojno slep način (1:1) na prejetje vedolizumaba v odmerku 300 mg ali placeba na 0., 2. in 6. teden. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji v 6. tednu v podpopulaciji bolnikov brez odziva na zdravljenje z zaviralcem TNF α . Primarni opazovani dogodek sicer ni bil dosežen, vendar pa eksplorativne analize kažejo klinično pomembne rezultate, kot je razvidno iz preglednice 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v 6. tednu in 10. tednu v študijah GEMINI 2 in 3

Študija	Placebo	Vedolizumab IV
Študija GEMINI 2		
Klinična remisija, 6. teden		
Celokupno	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Okrepljen klinični odziv, 6. teden		
Celokupno	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Sprememba serumskega CRP od izhodišča do 6. tedna, mediana vrednost ($\mu\text{g/ml}$)		
Celokupno [‡]	- 0,5 (n = 147)	- 0,9 (n = 220)
Študija GEMINI 3		
Klinična remisija, 6. teden		
Celokupno [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinična remisija, 10. teden		
Celokupno	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Ohranitev klinične remisije ^{#¶}		
Celokupno	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Okrepljen klinični odziv, 6. teden		
Celokupno [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Neodziv na zaviralec (zaviralce) TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem (zaviralci) TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

* p < 0,05

[†] ni statistično pomembno

[‡] sekundarni opazovani dogodek, eksplorativno po vnaprej določenem statističnem postopku testiranja

[§] ni statistično pomembno, drugi opazovani dogodki zato niso bili statistično obdelani

[¶] n = 157 za placebo in n = 158 za vedolizumab

[#] Ohranitev klinične remisije: klinična remisija v 6. tednu in 10. tednu

[^] Eksplorativni opazovani dogodek

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV vsakih 8 tednov n = 154	Vedolizumab IV vsake 4 tedne n = 154
Klinična remisija	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Okrepljen klinični odziv	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trajna klinična remisija [¶]	14 %	21 %	16 %

* Skupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele vedolizumab na 0. teden in 2. teden, in so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna.

[†] p < 0,001

[‡] p < 0,05

[§] Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so v izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih začeli v 6. tednu prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov: n = 82 za placebo, n = 82 za vedolizumab na vsakih 8 tednov in n = 80 za vedolizumab na vsake 4 tedne.

[¶] Trajna klinična remisija: klinična remisija pri ≥ 80 % študijskih obiskov, vključno s finalnim obiskom (52. teden)

Z eksplorativnimi analizami so raziskali učinke sočasnega zdravljenja s kortikosteroidi in z imunomodulatorji na indukcijo remisije z vedolizumabom. Za kombinirano zdravljenje, predvsem za sočasno zdravljenje s kortikosteroidi, se je izkazalo, da je pri indukciji remisije Crohnove bolezni bolj učinkovito od zdravljenja samo z vedolizumabom ali sočasnega zdravljenja z imunomodulatorji. Pri slednjih dveh je bila razlika v deležu remisije v primerjavi s placebom manjša. V študiji GEMINI 2 je delež klinične remisije pri uporabi brez kortikosteroidov v 6. tednu znašal 10 % (razlika v primerjavi s placebom 2 %, 95-% IZ: -6, 10), pri uporabi skupaj s kortikosteroidi pa 20 % (razlika v primerjavi s placebom 14 %, 95-% IZ: -1, 29). V študiji GEMINI 3 je delež klinične remisije pri uporabi brez kortikosteroidov v 6. tednu znašal 18 % (razlika v primerjavi s placebom 3 %, 95-% IZ: -7, 13), v 10. tednu pa 22 % (razlika v primerjavi s placebom 8 %, 95-% IZ: -3, 19). Pri uporabi skupaj s kortikosteroidi pa je delež klinične remisije v 6. tednu znašal 20 % (razlika v primerjavi s placebom 11 %, 95-% IZ: 2, 20), v 10. tednu pa 35 % (razlika v primerjavi s placebom 23 %, 95-% IZ: 12, 33). Te učinke so opazili tako pri sočasni uporabi imunomodulatorjev kot brez nje.

Eksplorativne analize so dale dodatne podatke o ključnih preiskanih podpopulacijah. V študiji GEMINI 2 se približno polovica bolnikov ni odzvala na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α . Od teh bolnikov je bila klinična remisija v 52. tednu dosežena pri 28 % bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na vsakih 8 tednov, 27 % bolnikov, ki so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne, in 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Okrepljen klinični odziv je bil dosežen pri 29 %, 38 % oziroma 21 % bolnikov, klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov pa pri 24 %, 16 % oziroma 0 % bolnikov.

Bolniki brez ugotovljenega odziva v 6. tednu v študiji GEMINI 2 so ostali v študiji in so prejeli vedolizumab na vsake 4 tedne. Okrepljen klinični odziv v 10. tednu in 14. tednu so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli vedolizumab (16 % in 22 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (7 % in 12 %). V teh časovnih točkah se klinična remisija med zdravljenimi skupinami klinično ni pomembneje razlikovala. Analize klinične remisije v 52. tednu pri bolnikih brez odziva v 6. tednu, ki pa so nato dosegli odziv v 10. tednu ali 14. tednu kažejo, da bolnikom s Crohnovo boleznijo brez odziva lahko koristi odmerek vedolizumaba v 10. tednu.

Bolniki, ki so pri zdravljenju z vedolizumabom na vsakih 8 tednov izgubili odziv, so se v študiji GEMINI 2 lahko vključili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne. Klinična remisija v 28. tednu je bila dosežena pri 23 % takšnih bolnikov, v 52. tednu pa pri 32 % bolnikov.

Bolniki s kliničnim odzivom po prejemu vedolizumaba na 0. in 2. teden, ki so nato bili randomizirani na placebo (od 6. do 52. tedna), pri čemer se je klinični odziv izgubil, so lahko vstopili v odprto podaljšano študijo in so vedolizumab prejeli na vsake 4 tedne. Pri teh bolnikih je bila klinična remisija v 28. tednu dosežena pri 46 % bolnikov, v 52. tednu pa pri 41 % bolnikov.

V tej odprti podaljšani študiji sta se klinična remisija in klinični odziv pri bolnikih ohranila do 196 tednov.

Eksplorativna analiza je pokazala klinično pomembno izboljšanje pri uporabi vedolizumaba na vsake 4 tedne in na vsakih 8 tednov v študiji GEMINI 2. V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so od izhodišča pa do 52. tedna opazili pomembno večja izboljšanja pri ocenah EQ-5D in EQ-5D VAS, skupnem indeksu IBDQ in podlestvici indeksa IBDQ (črevesni simptomi in sistemsko funkcioniranje).

Crohnova bolezen – vedolizumab za subkutano uporabo

Učinkovitost in varnost subkutane uporabe vedolizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI- "Crohn's Disease Activity Index"] od 220 do 450) so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vrednotila opazovane dogodke učinkovitosti v 52. tednu (VISIBLE 2). V študijo VISIBLE 2 so bili vključeni bolniki (n = 644), ki se niso ustrezno odzvali oziroma so izgubili odziv na eno ustaljeno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in/ali zaviralci TNF α (vključno s primarnim neodzivom), ali pa takega zdravljenja niso prenašali. Dovoljena je bila sočasna uporaba peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev v stabilnih odmerkih.

Za randomizacijo so bili primerni bolniki, ki so v 6. tednu dosegli klinični odziv na odprto zdravljenje z intravensko obliko vedolizumaba. Za vrednotenje opazovanih dogodkov v 52. tednu so 409 (64 %) bolnikov randomizirali in zdravili na dvojno slep način (2:1) na prejemanje subkutanega odmerka vedolizumaba 108 mg (n = 275) ali placeba (n = 134) vsaka 2 tedna.

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov so bile primerljive med skupino za prejemanje vedolizumaba in skupino za prejemanje placeba. Indeks CDAI ob izhodišču je bil > 330 (močno aktivna Crohnova bolezen) pri približno 41 % celotne populacije študije in \leq 330 (zmerno aktivna Crohnova bolezen) pri približno 59 % celotne populacije študije.

Bolniki, ki so dosegli klinični odziv (opredeljen kot zmanjšanje indeksa CDAI za \geq 70 točk od izhodišča) in so prejeli kortikosteroide, so v 6. tednu morali začeti z režimom zmanjševanja odmerka kortikosteroida. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v klinični remisiji (ocena CDAI \leq 150) v 52. tednu. Sekundarni opazovani dogodki so bili delež bolnikov z okrepljenim kliničnim odzivom (zmanjšanje ocene CDAI za \geq 100 točk od izhodišča) v 52. tednu, delež bolnikov z remisijo brez kortikosteroidov (bolniki, ki so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih prenehali jemati in so bili v klinični remisiji) v 52. tednu in delež bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α in so dosegli klinično remisijo (ocena CDAI \leq 150) v 52. tednu.

Rezultati vrednotenja primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji VISIBLE 2

Opazovani dogodek*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab SC 108 mg vsaka 2 tedna n = 275	Ocena [‡] razlike med zdravljenjema (95-% IZ); vedolizumab SC v primerjavi s placebom	P-vrednost [‡]
Klinična remisija [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Okrepljen klinični odziv [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NP)
Remisija brez kortikosteroidov**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Klinična remisija pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNF α ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*Opazovani dogodki so navedeni v vrstnem redu glede na opravljeno testiranje s fiksnim zaporedjem za nadzor napake tipa 1 pri 5 %.

[†]Skupina s placebom vključuje tiste osebe, ki so prejele intravensko obliko vedolizumaba na 0. teden in 2. teden, ter so bile nato randomizirane na placebo od 6. tedna do 52. tedna.

[‡]Ocena razlike med zdravljenjema in p-vrednost za vse opazovane dogodke temelji na Cochran-Mantel-Haenszelovi metodi

[§]Klinična remisija: ocena CDAI \leq 150, v 52. tednu

[#]Okrepljen klinični odziv: zmanjšanje ocene CDAI za \geq 100 točk od izhodišča (0. teden), v 52. tednu

**Klinična remisija brez uporabe kortikosteroidov: bolniki, ki so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, nato pa so jih prenehali jemati in so bili v 52. tednu v klinični remisiji. Število bolnikov, ki so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, je bilo: n = 44 za placebo in n = 95 za subkutano obliko vedolizumaba.

^{††}Klinična remisija (ocena CDAI \leq 150, v 52. tednu) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α (n = 63 placebo; n = 107 subkutana oblika vedolizumaba)

^{‡‡} nominalna p-vrednost

NP = nepomembno (2-stranska p-vrednost > 0,05)

Primarni in sekundarni opazovani dogodki so bili analizirani v podskupinah bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α (42 %; n = 170), bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali (51 %; n = 210), in bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralcem TNF α , vendar niso doživeli neuspeha zdravljenja (7 %; n = 29). Rezultati študije pri bolnikih, zdravljenih s placebom in subkutano obliko vedolizumaba, so prikazani v preglednicah 9 in 10.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji VISIBLE 2 pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α

Opazovani dogodek	Placebo n = 63	Vedolizumab SC 108 mg vsaka 2 tedna n = 107	Razlika med zdravljenjema (95-% IZ) vedolizumab SC v primerjavi s placebom
Klinična remisija	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Okrepljen klinični odziv	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Remisija brez kortikosteroidov**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

** Število bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralcem TNF α in so v izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, je bilo n = 22 za placebo in n = 39 za subkutano obliko vedolizumaba.

Preglednica 10. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu v študiji VISIBLE 2 pri bolnikih, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali

Opazovani dogodek	Placebo n = 59	Vedolizumab SK 108 mg vsaka 2 tedna n = 151	Razlika med zdravljenjema (95-% IZ) vedolizumab SK v primerjavi s placebom
Klinična remisija	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Okrepljen klinični odziv	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Remisija brez kortikosteroidov**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

** Število bolnikov, ki se na predhodno zdravljenje z zaviralcem TNF α niso odzvali in so ob izhodišču uporabljali peroralne kortikosteroide, je bilo n = 20 za placebo in n = 52 za subkutano obliko vedolizumaba.

Z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQOL- "Health-related quality of life") so ovrednotili z za vnetno bolezen črevesa specifičnim vprašalnikom IBDQ ("Inflammatory Bowel Disease Questionnaire") in splošnim vprašalnikom EQ-5D (vključno z EQ-5D VAS). Delovna učinkovitost je bila ocenjena na podlagi vprašalnika za oceno zmanjšanja delovne učinkovitosti in aktivnosti zaradi Crohnove bolezni (WPAI-CD- "Work Productivity and Activity Impairment - Crohn's Disease"). V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so bila pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s subkutano obliko vedolizumaba, v 52. tednu opažena večja izboljšanja pri ocenah IBDQ, EQ-5D in WPAI-CD. Bolniki, ki so zaključili študijo VISIBLE 2, so bili primerni za vključitev v potekajočo, odprto podaljšano študijo za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravljenja s subkutano obliko vedolizumaba pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom vedolizumabom za 1 ali več podskupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom in s Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko enkratnega in ponavljajočih se odmerkov vedolizumaba so raziskali pri zdravih osebah in bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo.

Absorpcija

Pri bolnikih, ki so intravensko obliko vedolizumaba v odmerku 300 mg prejeli v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 0. in 2. teden, je povprečna najmanjša koncentracija v serumu v 6. tednu pri bolnikih z ulceroznim kolitisom znašala 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,51), pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 17,45). V študijah intravenske uporabe vedolizumaba so nato bolniki v 6. tednu začeli s prejetjem intravenske uporabe vedolizumaba v odmerku 300 mg na vsakih 8 tednov ali na vsake 4 tedne. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so vedolizumab prejeli na vsakih osem tednov, je povprečna najmanjša serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 7,24), pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli na vsake štiri tedne, pa 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 24,43). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so vedolizumab prejeli na vsakih osem tednov, je povprečna najmanjša serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 9,08), pri bolnikih, ki so vedolizumab prejeli na vsake štiri tedne, pa 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 22,55).

V študijah subkutane uporabe vedolizumaba pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo so bolniki v 6. tednu začeli s prejetjem subkutane oblike vedolizumaba v odmerku 108 mg na vsaka 2 tedna. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je povprečna najmanjša serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 35,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,2), pri bolnikih s Crohnovo boleznijo pa 31,4 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 14,7). Biološka razpoložljivost vedolizumaba po

subkutanem injiciranju enkratnega odmerka 108 mg je bila približno 75 %. Mediana časa do največje koncentracije v serumu (t_{max}) je bila 7 dni (v razponu od 3 do 14 dni), in povprečna največja koncentracija v serumu (C_{max}) pa je znašala 15,4 µg/ml (SD ± 3,2).

Porazdelitev

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da je volumen porazdelitve vedolizumaba približno 5 litrov. Vezave vedolizumaba na plazemske proteine niso vrednotili. Vedolizumab je terapevtsko monoklonsko protitelo zato vezava na plazemske proteine ni pričakovana.

Vedolizumab po intravenski aplikaciji ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Po intravenski aplikaciji vedolizumaba v odmerku 450 mg pri zdravih prostovoljcih vedolizumaba v cerebrospinalni tekočini niso odkrili.

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike na podlagi intravenskih in podkožnih podatkov kažejo, da očistek vedolizumaba znaša približno 0,162 l/dan (po linearni poti izločanja), razpolovni čas v serumu pa 26 dni. Natančna pot izločanja vedolizumaba ni znana. Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da lahko nizka raven albumina, večja telesna masa in predhodno zdravljenje z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) povečajo očistek vedolizumaba, vendar pa obseg njihovih učinkov ne velja za klinično pomembnega.

Linearnost

Vedolizumab pri koncentracijah v serumu, večjih od 1 µg/ml, kaže linearno farmakokinetiko.

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali s Crohnovo boleznijo starost ne vpliva na očistek vedolizumaba. Formalne študije, ki bi ovrednotile vpliv okvare ledvic ali jeter na farmakokinetiko vedolizumaba, niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, karcinogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dolgoročne študije na živalih, ki bi ovrednotile kancerogeni potencial vedolizumaba, niso bile izvedene, saj farmakološko odzivni modeli za monoklonska protitelesa ne obstajajo. Pri 13- in 26-tedenskih toksikoloških študijah pri farmakološko odzivnih vrstah (opice *Cynomolgus*) niso opazili znakov celične hiperplazije ali sistemske imunomodulacije, ki bi potencialno lahko bila povezana z onkogenezo. Razen tega pa tudi *in vitro* na tumorskih celičnih linijah človeškega izvora z izraženim integrinom $\alpha_4\beta_7$ niso ugotovili učinkov vedolizumaba na delež proliferacij ali citotoksičnih učinkov.

Posebne študije o vplivu vedolizumaba na plodnost pri živalih niso bile izvedene. Dokončnega zaključka o vplivu na moške reproduktivne organe na osnovi študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah *Cynomolgus* ni mogoče podati. Zaradi odsotnosti vezave vedolizumaba na moško reproduktivno tkivo pri opicah in človeku in ohranjeni plodnosti samcev, opaženi pri miših z izbitim genom za integrin β_7 ("β7 integrin-knockout mice"), vpliva vedolizumaba na moško plodnost ne pričakujemo.

Pri dajanju vedolizumaba brejim opicam *Cynomolgus* med večino obdobja gestacije niso odkrili dokazov o teratogenih učinkih ali vplivov na prenatalni ali postnatalni razvoj mladičev do 6. meseca starosti. Pri 3 od 11 opic *Cynomolgus*, ki so prejemale vedolizumab v odmerku 100 mg/kg na vsaka

2 tedna, so 28. dan po kotitvi v mleku odkrili majhne količine (< 300 µg/l) vedolizumaba, pri živalih, ki so prejemale odmerke 10 mg/kg, pa vedolizumaba v mleku niso odkrili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
natrijev citrat dihidrat
L-histidin
L-histidinijev klorid
L-argininijev klorid
polisorbat 80
voda za injiciranje

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Napolnjene injekcijske brizge oz. napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

Po potrebi lahko eno napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujete izven hladilnika zaščitene pred svetlobo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 7 dni. Napolnjene injekcijske brizge oz. napolnjenega injekcijskega peresnika, ki ostane izven hladilnika več kot 7 dni, ne smete uporabiti.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Raztopina za injiciranje je na voljo v 1-mililitrski brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo s tanko steno, velikosti 27 in dolžine 1,27 cm. Injekcijska brizga ima gumijasti pokrovček igle, obdan s plastičnim tulcem, ter gumijasti zamašek.

Napolnjena injekcijska brizga s subkutano obliko vedolizumaba je sistem za enkratno uporabo za aplikacijo zdravila, ki je predviden za ročno injiciranje. Posamezna napolnjena injekcijska brizga je opremljena z varovalom, ki se po končanem injiciranju sproži, pomakne naprej in zaskoči, tako da s ščitnikom prekrije iglo.

Pakiranja z 1 ali 2 napolnjenima injekcijskima brizgama in večkratna pakiranja s 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku v 1-mililitrski brizgi iz stekla tipa 1 s fiksno iglo s tanko steno, velikosti 27 in dolžine 1,27 cm. Brizga ima gumijasti pokrovček igle, obdan s plastičnim tulcem, ter gumijasti zamašek.

Napolnjen injekcijski peresnik s subkutano obliko vedolizumaba je sistem za aplikacijo zdravila z mehanskim načinom injiciranja za enkratno uporabo. Posamezen napolnjen injekcijski peresnik je

opremljen s samodejnim ščitnikom igle, ki se po odstranitvi pripomočka z mesta injiciranja pomakne naprej in zaskoči, tako da prekrije iglo.

Pakiranja z 1 ali 2 napolnjenima injekcijskima peresnikoma in večkratna pakiranja s 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenimi injekcijskimi peresniki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za aplikacijo

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo oz. napolnjen injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, pred injiciranjem počakajte 30 minut, da se raztopina segreje na sobno temperaturo.

Napolnjene injekcijske brizge oz. napolnjenega injekcijskega peresnika ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.

Ne zamrzujte. Ne uporabite, če je bilo zamrznjeno.

Raztopino pred aplikacijo preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje trdnih delcev in da ni spremenjene barve. Raztopina mora biti brezbarvna do rumena. Napolnjene injekcijske brizge oz. napolnjenega injekcijskega peresnika, ki vsebuje trdne delce ali ima spremenjeno barvo raztopine, ne smete uporabiti.

Ena napolnjena injekcijska brizga oz. napolnjen injekcijski peresnik je namenjen le za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/14/923/002: 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/14/923/003: 2 napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/14/923/004 večkratno pakiranje: 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenih injekcijskih brizg

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/14/923/005: 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/14/923/006: 2 napolnjena injekcijska peresnika

EU/1/14/923/007 večkratno pakiranje: 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenih injekcijskih peresnikov

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. maj 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 12. december 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

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

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

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (300 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg vedolizumaba.
Po rekonstituciji vsebuje en ml 60 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid in polisorbit 80.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/14/923/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI (300 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje vedolizumab
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

300 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA (Z MODRIM OKVIRJEM) – NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA (108 mg)
(NI ZA VEČKRATNA PAKIRANJA)**

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbit 80, voda za injiciranje. Glejte priložena navodila za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (Z MODRIM OKVIRJEM) (108 mg)
(6 x 1 NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbit 80, voda za injiciranje. Glejte priložena navodila za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Večkratno pakiranje: 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenih injekcijskih brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

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

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

EU/1/14/923/004 (6 x 1 napolnjena injekcijska brizga)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKVIRJA) – NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (108 mg)

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbitat 80, voda za injiciranje. Glejte priložena navodila za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

Del večkratnega pakiranja. Ne sme se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

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

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

EU/1/14/923/004 (6 x 1 napolnjena injekcijska brizga)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

PREKRIVNA FOLIJA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA) (108 mg)

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
vedolizumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA INJEKCIJSKE BRIZGE (108 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje
vedolizumab
subkutano (SC)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

0,68 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA (Z MODRIM OKVIRJEM) – NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK (108 mg)
(NI ZA VEČKRATNA PAKIRANJA)**

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbitat 80, voda za injiciranje. [Glejte priložena navodila za več informacij.](#)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

2 napolnjena injekcijska peresnika

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

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

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

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA DE

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČKRATNO PAKIRANJE (Z MODRIM OKVIRJEM) (108 mg)
(6 x 1 NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK)****1. IME ZDRAVILA**

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbitat 80, voda za injiciranje. Glejte priložena navodila za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Večkratno pakiranje: 6 (6 pakiranj po 1) napolnjenih injekcijskih peresnikov.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

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

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

EU/1/14/923/007 (6 x 1 napolnjen injekcijski peresnik)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA VEČKRATNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKVIRJA) –
NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK (108 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
vedolizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 108 mg vedolizumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbit 80, voda za injiciranje. Glejte priložena navodila za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik

Del večkratnega pakiranja. Ne sme se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

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

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

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

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

EU/1/14/923/007 (6 x 1 napolnjen injekcijski peresnik)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Entyvio 108 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

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

PREKRIVNA FOLIJA (NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK) (108 mg)

1. IME ZDRAVILA

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku vedolizumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S (v obliki logotipa Takeda)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (108 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje
vedolizumab
subkutano (SC)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

0,68 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Entyvio 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje vedolizumab

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Entyvio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Entyvio

Učinkovina zdravila Entyvio je 'vedolizumab'. Vedolizumab spada v skupino bioloških zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa (mAb).

Kako deluje zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio deluje tako, da blokira beljakovino na površini belih krvnih celic, ki povzročajo vnetje pri ulceroznem kolitisu, Crohnovi bolezni in pavčitisu. Na ta način zmanjša vnetje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio uporabljamo pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov:

- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa.
- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni.
- zmerno do močno aktiven kronični pavčitis.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolezen, ki povzroča vnetje debelega črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je bolezen, ki povzroča vnetje prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

Pavčitis

Pavčitis je bolezen, ki povzroči vnetje sluznice vrečke, ki so jo ustvarili med operacijo za zdravljenje ulceroznega kolitisa. Če imate pavčitis, boste morda najprej dobili antibiotike. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, vam bo zdravnik morda dal zdravilo Entyvio za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Entyvio

Ne uporabljajte zdravila Entyvio

- če ste alergični na vedolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo aktivno okužbo – na primer TB (tuberkulozo), zastrupitev krvi, hudo drisko in bruhanje (gastroenteritis) ali okužbo živčevja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Entyvio se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro; preden boste prvič prejeli to zdravilo, med zdravljenjem ali med posameznimi odmerki:

- če se pojavijo težave, kot so zamegljen vid, dvojen vid ali izguba vida, težave pri govoru, oslabelost v roki ali nogi, sprememba v načinu hoje ali težave z ravnotežjem, trdovratna odrevenelost, zmanjšanje ali popolna izguba čutnih zaznav, izguba spomina ali zmedenost. Vse to so lahko simptomi **resne in potencialno smrtne možganske bolezni**, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).
- če imate ali menite, da bi lahko imeli **okužbo** – znaki vključujejo mrzlico, drgetanje, trdovraten kašelj ali zvišano telesno temperaturo. Nekatere okužbe lahko postanejo resne in lahko celo ogrozijo življenje, če se jih ne zdravi.
- če se pojavijo znaki **alergijske reakcije ali druge reakcije na infuzijo**, kot so sopenje, težko dihanje, koprivnica, srbenje, otekanje ali omotica. Ti znaki se lahko pojavijo med ali po infundiranju zdravila. Za podrobnejše informacije glejte infuzijske in alergijske reakcije v poglavju 4.
- če boste prejeli katero koli **cepivo** ali ste pred kratkim bili cepljeni. Zdravilo Entyvio lahko vpliva na odziv telesa na cepljenje.
- če imate raka, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik bo presodil, če se kljub temu lahko zdravite z zdravilom Entyvio.
- če se ne počutite bolje. Pri nekaterih bolnikih z močno aktivno Crohnovo boleznijo se učinek vedolizumaba lahko pojavi šele po 14 tednih zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Entyvio pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi tega zdravila pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Entyvio

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Zdravila Entyvio se ne sme uporabljati skupaj z drugimi biološkimi zdravili, ki zavirajo imunski sistem, saj učinek tega ni znan.

Obvestite zdravnika, če ste se predhodno zdravili z:

- natalizumabom (zdravilo za multiplo sklerozo) ali
- rituksimabom (zdravilo za nekatere vrste raka in revmatoidnega artritisa).

Zdravnik bo presodil, če se lahko zdravite z zdravilom Entyvio.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Učinki zdravila Entyvio pri nosečnicah niso znani. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo tako ni priporočljiva. Skupaj z zdravnikom presodite, ali je korist zdravljenja za vas nedvomno večja od možnega tveganja tako za vas kot nerojenega otroka.

Ženskam v rodni dobi odsvetujemo zanositev med zdravljenjem z zdravilom Entyvio. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 4,5 meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Entyvio uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojeti, o tem obvestite zdravnika. Zdravilo Entyvio prehaja v materino mleko. Ni dovolj podatkov o tem, kako to vpliva na vašega otroka in na proizvodnjo mleka. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Entyvio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Pri majhnem številu bolnikov se je po prejemu zdravila Entyvio pojavila omotica. Če ste omotični, ne smete upravljati vozil, orodji ali strojev.

3. Kako boste prejeli zdravilo Entyvio

Koliko zdravila Entyvio boste prejeli

Zdravljenje ulceroznega kolitisa, Crohnove bolezni in pavčitisa z zdravilom Entyvio je enako.

Priporočeni odmerek zdravila Entyvio je 300 mg. Prejeli ga boste na naslednji način (glejte preglednico v nadaljevanju):

Številka zdravljenja (infuzije)	Čas zdravljenja (infuzije)
Prvo zdravljenje	0. teden
Drugo zdravljenje	2 tedna po prvem zdravljenju
Tretje zdravljenje	6 tednov po prvem zdravljenju
Nadaljnja zdravljenja	Vsakah 8 tednov

Zdravnik lahko to shemo zdravljenja spremeni, odvisno od odziva na zdravljenje z zdravilom Entyvio.

- Infuzijo zdravila vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki 30-minutne kapljične infuzije v 1 od ven na roki (intravenska infuzija).
- Pri prvih 2 infuzijah zdravila vas bo zdravnik ali medicinska sestra skrbno nadziral(-a) med infundiranjem in še približno 2 uri po končanem infundiranju zdravila. Pri vseh nadaljnjih infuzijah zdravila (po prvih 2) vas bodo nadzirali med infundiranjem in še približno 1 uro po končanem infundiranju zdravila.

Če niste prejeli predvidene infuzije zdravila Entyvio

Če ste pozabili ali zamudili predvideno infuzijo, se čim prej dogovorite za naslednji termin.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Entyvio

Zdravljenja z zdravilom Entyvio ne prekinite, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **nemudoma** obvestite zdravnika:

- alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) – znaki lahko vključujejo: sopenje ali težko dihanje, koprivnico, srbenje kože, otekanje, siljenje na bruhanje, bolečino na mestu infundiranja, rdečino kože
- okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) – znaki vključujejo: mrzlico ali drgetanje, zvišano telesno temperaturo ali izpuščaj.

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **čim prej** obvestite zdravnika:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- prehlad,
- bolečina v sklepih,
- glavobol.

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

- pljučnica,
- okužba debelega črevesa z bakterijo *Clostridium difficile*,
- zvišana telesna temperatura,
- okužba v prsnem košu,
- utrujenost,
- kašelj,
- gripa (influenca),
- bolečina v hrbtu,
- bolečina v žrelu,
- vnetje sinusa,
- srbenje,
- izpuščaj in rdečina,
- bolečina v okončini,
- mišični krči,
- oslabelost mišic,
- okužba žrela,
- trebušna gripa,
- okužba zadnjika,
- vnetje zadnjika,
- trdo blato,
- napihnjenost trebuha,
- vetrovi,
- visok krvni tlak,
- zbadanje ali mravljinčenje,
- zgaga,
- hemoroidi,
- zamašen nos,
- ekcem,
- nočno znojenje,
- akna (mozoljavost),
- rektalna krvavitev,
- nelagodje v prsnem košu,
- pasovec (herpes zoster).

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

- pordelost in občutljivost lasnega mešička,
- glivična okužba žrela in ustne votline,
- okužba nožnice,
- zamegljen vid (izguba ostrine vida).

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

- nenadna, huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči težave z dihanjem, otekanje, hiter srčni utrip, znojenje, padec krvnega tlaka, omotico, izgubo zavesti in kolaps (anafilaški reakcija in anafilaški šok).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bolezen pljuč, ki povzroča kratko sapo (intersticijska bolezen pljuč)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Entyvio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Entyvio daje zdravnik ali medicinska sestra. Bolnikom zdravila Entyvio ni treba shranjevati ali kakor koli z njim rokovati.

Zdravilo Entyvio je namenjeno le za enkratno uporabo.

Zaprta viala: Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana in razredčena raztopine: uporabite takoj. Če to ni mogoče, lahko rekonstituirano raztopino v viali shranite do 8 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C. Razredčeno raztopino, z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, lahko shranjujete največ 12 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C) ali največ 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C) ali največ 12 ur pri sobni temperaturi in nato v hladilniku (2 °C–8 °C) do skupnega trajanja shranjevanja 24 ur. 24-urno obdobje lahko za rekonstituirano raztopino v viali vključuje do 8 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C in za razredčeno raztopino v infuzijski vrečki do 12 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C, vendar mora biti infuzijska vrečka shranjena v hladilniku (pri temperaturi 2 °C–8 °C) preostanek 24-urnega obdobja. Čas, ko je bila rekonstituirana raztopina shranjena v viali morate odšteti od časa, ko je bila raztopina shranjena v infuzijski vrečki.

Ne zamrzujte.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v tekočini pred aplikacijo opazite kakršne koli trdne delce ali spremembo barve (raztopina mora biti bistra ali opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Entyvio

- **Učinkovina** je vedolizumab. Ena viala vsebuje 300 mg vedolizumaba.
- **Pomožne snovi** so L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, saharoza in polisorbat 80.

Izgled zdravila Entyvio in vsebina pakiranja

- Zdravilo Entyvio je na voljo v obliki belega do sivobelega praška za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom in plastično zaporko.
- Ena škatla zdravila Entyvio vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

To navodilo za uporabo je na voljo tudi v oblikah, primernih za slepe ali slabovidne, ki jih lahko pridobite pri lokalnem predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

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

Navodila za rekonstitucijo in infundiranje

1. Entyvio raztopino za intravensko infundiranje morate pripraviti v aseptičnih pogojih.
2. Odstranite zaporko in zamašek viala obrišite z alkoholnim zložencem. Vedolizumab rekonstituirajte s 4,8 ml sterilne vode za injekcije sobne temperature (20 °C–25 °C) s pomočjo injekcijske brizge in injekcijske igle, velikosti 21–25 G.
3. Injekcijsko iglo zabodite skozi osrednji del zamaška viala in tok tekočine usmerite na steno viala, da preprečite prekomerno penjenje.
4. Vialo vsaj 15 sekund nežno vrtite. Viala ne smete močno stresati ali obračati.
5. Vialo pustite počivati do 20 minut pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C), da se vsebina rekonstituira in vsa pena usede. Med tem časom lahko vialo vrtite in opazujete raztapljanje vsebine. Če se vsebina po 20 minutah popolnoma ne raztopi, počakajte še nadaljnjih 10 minut.
6. Po rekonstituciji in pred redčenjem raztopino pregledajte glede morebitne prisotnosti trdnih delcev in spremembe barve. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra ali opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena in brez vidnih trdnih delcev. Rekonstituirane raztopine z neznačilno barvo ali vsebnostjo trdnih delcev ne smete aplicirati.
7. Ko se zdravilo raztopi, vialo 3-krat nežno obrnite.
8. Nemudoma izvlecite 5 ml (300 mg) rekonstituirane raztopine zdravila Entyvio v injekcijsko brizgo s pomočjo injekcijske igle, velikosti 21–25 G.
9. 5 ml (300 mg) rekonstituirane raztopine zdravila Entyvio dodajte v 250 ml sterilne raztopine za injiciranje natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) in vsebino infuzijske vrečke nežno premešajte (pred dodajanjem zdravila Entyvio iz infuzijske vrečke ni treba odstraniti 5 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injiciranje). V tako pripravljeno raztopino za infundiranje ali set za intravensko infundiranje ne dodajajte drugih zdravil. Raztopino za infundiranje aplicirajte v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Raztopino za infundiranje morate uporabiti čim prej po rekonstituciji.

	Pogoji shranjevanja	
	V hladilniku (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
rekonstituirana raztopina v viali	8 ur	Ne shranjujte ¹
Razredčena raztopina z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje	24 ur ^{2,3}	12 ur ²

¹ Za rekonstituirano raztopino je dovoljeno do 30 minut

² Za ta čas se predvideva, da se rekonstituirana raztopina nemudoma razredči z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje, in se shranjuje samo v infuzijski vrečki. Ves čas, ko je bila rekonstituirana raztopina v viali, je treba odšteti od časa, dovoljenega za shranjevanje raztopine v infuzijski vrečki.

³ V ta čas se šteje največ 12 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C.

Ne zamrzujte. Neporabljene raztopine za infundiranje ali rekonstituirane raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo.
Ena viala je namenjena le za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vedolizumab

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Entyvio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Entyvio

Učinkovina zdravila Entyvio je 'vedolizumab'. Vedolizumab spada v skupino bioloških zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa (mAb).

Kako deluje zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio deluje tako, da blokira beljakovino na površini belih krvnih celic, ki povzročajo vnetje pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Na ta način zmanjša vnetje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio uporabljamo pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov:

- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa.
- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolezen, ki povzroča vnetje debelega črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je bolezen, ki povzroča vnetje prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Entyvio

Ne uporabljajte zdravila Entyvio

- če ste alergični na vedolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo aktivno okužbo – na primer TB (tuberkulozo), zastrupitev krvi, hudo drisko in bruhanje (gastroenteritis) ali okužbo živčevja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Entyvio se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro; preden boste prvič uporabili to zdravilo, med zdravljenjem ali med posameznimi odmerki:

- če se pojavijo težave, kot so zamegljen vid, dvojen vid ali izguba vida, težave pri govoru, oslabelost v roki ali nogi, sprememba v načinu hoje ali težave z ravnotežjem, trdovratna odrevenelost, zmanjšanje ali popolna izguba čutnih zaznav, izguba spomina ali zmedenost. Vse to so lahko simptomi **resne in potencialno smrtne možganske bolezni**, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (**PML**).
- če imate ali menite, da bi lahko imeli **okužbo** – znaki vključujejo mrzlico, drgetanje, trdovraten kašelj ali zvišano telesno temperaturo. Nekatere okužbe lahko postanejo resne in lahko celo ogrozijo življenje, če se jih ne zdravi.
- če se pojavijo znaki **alergijske reakcije**, kot so sopenje, težko dihanje, koprivnica, srbenje, otekanje ali omotica. Za podrobnejše informacije glejte alergijske reakcije v poglavju 4.
- če boste prejeli katero koli **cepivo** ali ste pred kratkim bili cepljeni. Zdravilo Entyvio lahko vpliva na odziv telesa na cepljenje.
- če imate raka, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik bo presodil, če se kljub temu lahko zdravite z zdravilom Entyvio.
- če se ne počutite bolje. Pri nekaterih bolnikih z močno aktivno Crohново boleznijo se učinek vedolizumaba lahko pojavi šele po 14 tednih zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Entyvio pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi tega zdravila pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Entyvio

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Zdravila Entyvio se ne sme uporabljati skupaj z drugimi biološkimi zdravili, ki zavirajo imunski sistem, saj učinek tega ni znan.

Obvestite zdravnika, če ste se predhodno zdravili z:

- natalizumabom (zdravilo za multiplo sklerozo) ali
- rituksimabom (zdravilo za nekatere vrste raka in revmatoidnega artritisa).

Zdravnik bo presodil, če se lahko zdravite z zdravilom Entyvio.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Učinki zdravila Entyvio pri nosečnicah niso znani. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo tako ni priporočljiva. Skupaj z zdravnikom presodite, ali je korist zdravljenja za vas nedvomno večja od možnega tveganja tako za vas kot nerojenega otroka.

Ženskam v rodni dobi odsvetujemo zanositev med zdravljenjem z zdravilom Entyvio. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 4,5 meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Entyvio uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, o tem obvestite zdravnika. Zdravilo Entyvio prehaja v materino mleko. Ni dovolj podatkov o tem, kako to vpliva na vašega otroka in na proizvodnjo mleka. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem uporabe zdravila Entyvio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Pri majhnem številu bolnikov se je po prejemu zdravila Entyvio pojavila omotica. Če ste omotični, ne smete upravljati vozil, orodij ali strojev.

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Entyvio

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vi ali vaš skrbnik boste ustrezno usposobljeni za dajanje podkožne injekcije (subkutano injiciranje) zdravila Entyvio.

Koliko zdravila Entyvio boste prejeli

Zdravljenje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni z zdravilom Entyvio je enako.

Priporočeni odmerek zdravila Entyvio je 108 mg, apliciran s subkutano injekcijo vsaka 2 tedna.

- Ob začetku zdravljenja vam bo zdravnik začetne odmerke zdravila Entyvio dajal v obliki približno 30-minutne kapljične infuzije v veno na roki (intravenska infuzija).
- Po vsaj 2 intravenskih infuzijah lahko začnete prejemati zdravilo Entyvio s subkutano injekcijo. Prvo subkutano injekcijo prejmete, ko bi sicer prejeli naslednjo intravensko infuzijo, nato pa na vsaka 2 tedna.

Injiciranje zdravila Entyvio

Subkutane injekcije si lahko dajete sami ali vam jih daje vaš skrbnik, potem ko ste bili za to usposobljeni. Navodila so navedena na koncu tega navodila.

Če ste pozabili ali izpustili injekcijo zdravila Entyvio

Če ste pozabili ali izpustili predviden odmerek, si naslednji odmerek injicirajte čim prej, nato pa na vsaka 2 tedna.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Entyvio

Zdravljenja z zdravilom Entyvio ne prekinite, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **nemudoma** obvestite zdravnika:

- alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) – znaki lahko vključujejo: sopenje ali težko dihanje, koprivnico, srbenje kože, otekanje, siljenje na bruhanje, rdečino kože
- okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) – znaki lahko vključujejo: mrzlico ali drgetanje, zvišano telesno temperaturo ali izpuščaj.

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **čim prej** obvestite zdravnika:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- prehlad,
- bolečina v sklepih,
- glavobol.

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

- pljučnica,
- okužba debelega črevesa z bakterijo *Clostridium difficile*,
- zvišana telesna temperatura,
- okužba v prsnem košu,
- utrujenost,
- kašelj,
- gripa (influenca),
- bolečina v hrbtu,
- bolečina v žrelu,
- vnetje sinusa,
- srbenje,
- izpuščaj in rdečina,
- bolečina v okončini,
- mišični krči,
- oslabeledost mišic,
- okužba žrela,
- trebušna gripa,
- okužba zadnjika,
- vnetje zadnjika,
- trdo blato,
- napihnjenost trebuha,
- vetrovi,
- visok krvni tlak,
- zbadanje ali mravljinčenje,
- zgaga,
- hemoroidi,
- zamašen nos,
- ekcem,
- nočno znojenje,
- akna (mozoljavost),
- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, rdečino ali srbenjem),
- pasovec (herpes zoster).

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

- pordelost in občutljivost lasnega mešička,
- glivična okužba žrela in ustne votline,
- okužba nožnice,
- zamegljen vid (izguba ostrine vida).

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

- nenadna, huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči težave z dihanjem, otekanje, hiter srčni utrip, znojenje, padec krvnega tlaka, omotico, izgubo zavesti in kolaps (anafilaktična reakcija in anafilaktični šok).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bolezen pljuč, ki povzroča kratko sapo (intersticijska bolezen pljuč)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Entyvio

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo Entyvio je namenjeno le za enkratno uporabo.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Napolnjeno(-e) injekcijsko(-e) brizgo(-e) shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi lahko eno napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete izven hladilnika zaščiteno pred svetlobo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 7 dni. Napolnjene injekcijske brizge, ki ostane izven hladilnika več kot 7 dni, ne smete uporabiti.
- Ne zamrzujte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če v tekočini pred aplikacijo opazite kakršne koli trdne delce ali spremembo barve (biti mora brezbarvna do rumena).
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Entyvio

- **Učinkovina** je vedolizumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 108 mg vedolizumaba.
- **Pomožne snovi** so citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbit 80 in voda za injiciranje.

Izgled zdravila Entyvio in vsebina pakiranja

- Zdravilo Entyvio je na voljo v obliki brezbarvne do rumene raztopine za injiciranje v stekleni napolnjeni injekcijski brizgi z varovalom za iglo, ki se po končanem injiciranju sproži, pomakne naprej in zaskoči, tako da s ščitnikom prekrije iglo. Injekcijska brizga ima gumijasti pokrovček igle, obdan s plastičnim tulcem, ter gumijasti zamašek.
- Zdravilo Entyvio je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi, in v večkratnih pakiranjih, ki vsebujejo 6 (6 x 1) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

To navodilo za uporabo je na voljo tudi v oblikah, primernih za slepe ali slabovidne, ki jih lahko pridobite pri lokalnem predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

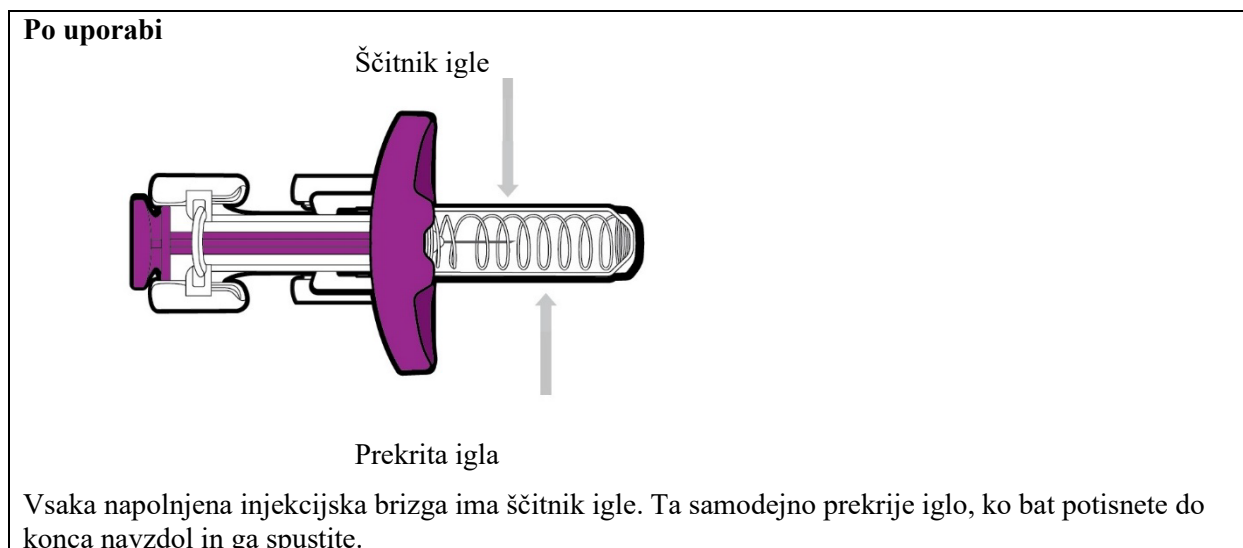
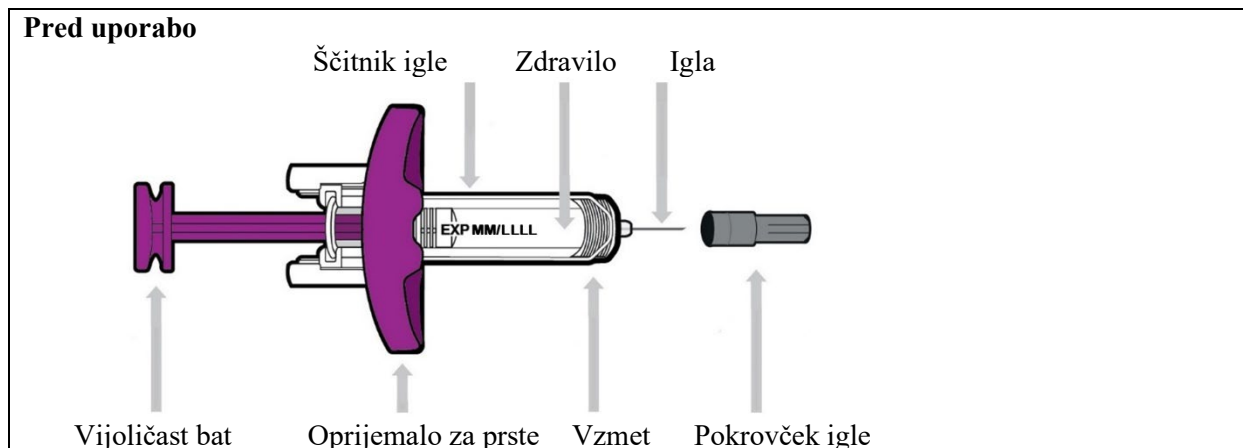
Sledljivost

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

Navodila za uporabo:

Pred injiciranjem preberite in upoštevajte ta navodila. Preden boste prvič uporabili napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Entyvio, vam mora zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt pokazati, kako se uporablja.

Napolnjena injekcijska brizga z enkratnim odmerkom zdravila Entyvio



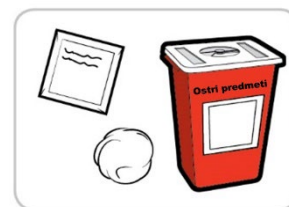
1) Vse potrebne pripomočke za injiciranje položite na čisto, ravno površino

- Iz hladilnika vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Če prvič odpirate škatlo, preverite, ali je pravilno zaprta. Če je kateri od varnostnih pečatov na škatli pretrgan ali manjka, napolnjene(-ih) injekcijske(-ih) brizg(-e) ne uporabite.
 - Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP), ki je naveden na škatli. Če je navedeni datum izteka roka uporabnosti potekel, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.
 - Iz škatle vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Vse preostale napolnjene injekcijske brizge v škatli shranite v hladilniku.
- Počakajte **30 minut**, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** segrevajte na noben drug način.

Počakajte 30 minut



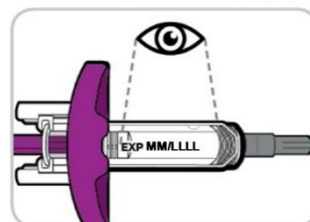
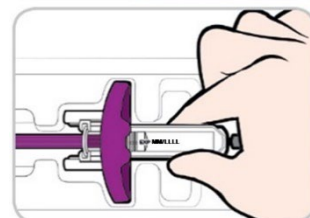
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** puščajte na neposredni sončni svetlobi.
- **Ne** vzemite napolnjene injekcijske brizge iz podstavka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.



- Potrebovali boste tudi:
 - alkoholni zloženec,
 - vatirano blazinico ali gazo,
 - zbiralnik za ostre predmete.

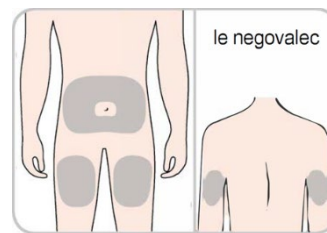
2) Odprite in preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

- Umijte si roke.
- Odlepите papirnatu plast s podstavka in vzemite ven napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da jo držite za telo.
 - **Ne** dotikajte se vijoličastega bata oziroma brizge ne vlecite za bat.
 - **Ne** snemite pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni poškodovana.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite, če je kakšen njen sestavni del poškodovan.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti, ki je naveden na napoljnjeni injekcijski brizgi.
 - Če je navedeni datum izteka roka uporabnosti potekel, napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite.
- Preverite zdravilo. Mora biti brezbarvno do rumeno.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite, če je zdravilo motno ali če v njem plavajo delci.
- Morda boste v injekcijski brizgi opazili zračne mehurčke. To je normalno.
 - Zračnih mehurčkov iz napolnjene injekcijske brizge **ne** poskušajte iztisniti.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** stresajte.



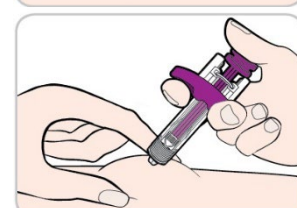
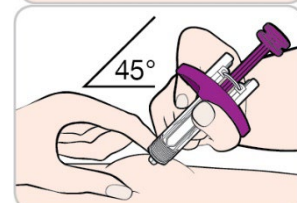
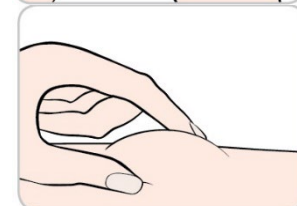
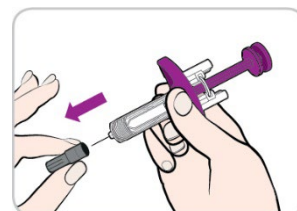
3) Pripravite mesto injiciranja

- **Izberite mesto injiciranja**, ki naj bo na goli koži na 1 od naslednjih predelov:
 - sprednji del stegen,
 - trebušni predel (abdomen), razen predela 5 cm okrog popka ali
 - hrbtni del nadlakti (samo če zdravilo injicira skrbnik).
- Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja oz. drugo področje na istem mestu injiciranja.
 - **Ne** injicirajte v materina znamenja, brazgotine, modrice ali mesta, kjer je koža občutljiva, trda, rdeča ali poškodovana.
- Z alkoholnim zložencem obrišite izbrano mesto. Počakajte, da se koža posuši.
 - **Ne** dotikajte se očiščene površine pred injiciranjem.



4) Injicirajte zdravilo Entyvio

- Z ravnim potegom snemite pokrovček igle.
 - **Ne** dotikajte se vijoličastega bata in ga ne vlecite nazaj.
 - Morda boste na konici igle opazili kapljico tekočine. To je normalno.
 - **Ne** dotikajte se igle oz. ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
 - Če vam napolnjena injekcijska brizga pade iz rok, je **ne** uporabite.
 - **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge z zvito ali poškodovano iglo.
- Zavržite pokrovček igle.
- Z eno roko držite napolnjeno injekcijsko brizgo, z drugo pa stisnite kožo okoli mesta injiciranja.
 - Kožno gubo držite stisnjeno do konca injiciranja.
- Zabodite iglo do konca v stisnjeno kožno gubo pod kotom približno **45 stopinj**.
- **Bat potisnite do konca**, da injicirate celoten odmerek zdravila.
 - Še naprej ohranite pritisk na bat in izvlecite iglo iz kože.
- **Odmaknite palec z bata** in pustite da ščitnik prekrije iglo.
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi malo krvi. V takem primeru pritisnite na kožo z vatirano blazinico ali gazo.



5) Zavržite uporabljene pripomočke

- Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi odvrzite v neprebodni vsebnik, kot je zbiralnik za ostre predmete.
 - Zbiralnik za ostre predmete odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjske odpadke.



Navodilo za uporabo

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku vedolizumab

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Entyvio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Entyvio

Učinkovina zdravila Entyvio je 'vedolizumab'. Vedolizumab spada v skupino bioloških zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa (mAb).

Kako deluje zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio deluje tako, da blokira beljakovino na površini belih krvnih celic, ki povzročajo vnetje pri ulceroznem kolitisu in Crohnovi bolezni. Na ta način zmanjša vnetje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Entyvio

Zdravilo Entyvio uporabljamo pri odraslih za zdravljenje znakov in simptomov:

- zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa.
- zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je bolezen, ki povzroča vnetje debelega črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je bolezen, ki povzroča vnetje prebavil. Če imate Crohnovo bolezen, se boste najprej zdravili z drugimi zdravili. Če odziv na zdravljenje s temi zdravili ni bil zadosten ali če teh zdravil ne prenašate, lahko zdravnik za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni uvede zdravljenje z zdravilom Entyvio.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Entyvio

Ne uporabljajte zdravila Entyvio

- če ste alergični na vedolizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo aktivno okužbo – na primer TB (tuberkulozo), zastrupitev krvi, hudo drisko in bruhanje (gastroenteritis) ali okužbo živčevja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Entyvio se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro; preden boste prvič uporabili to zdravilo, med zdravljenjem ali med posameznimi odmerki:

- če se pojavijo težave, kot so zamegljen vid, dvojen vid ali izguba vida, težave pri govoru, oslabeledost v roki ali nogi, sprememba v načinu hoje ali težave z ravnotežjem, trdovratna odrevenelost, zmanjšanje ali popolna izguba čutnih zaznav, izguba spomina ali zmedenost. Vse to so lahko simptomi **resne in potencialno smrtne možganske bolezni**, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (**PML**).
- če imate ali menite, da bi lahko imeli **okužbo** – znaki vključujejo mrzlico, drgetanje, trdovraten kašelj ali zvišano telesno temperaturo. Nekatere okužbe lahko postanejo resne in lahko celo ogrozijo življenje, če se jih ne zdravi.
- če se pojavijo znaki **alergijske reakcije**, kot so sopenje, težko dihanje, koprivnica, srbenje, otekanje ali omotica. Za podrobnejše informacije glejte alergijske reakcije v poglavju 4.
- če boste prejeli katero koli **cepivo** ali ste pred kratkim bili cepljeni. Zdravilo Entyvio lahko vpliva na odziv telesa na cepljenje.
- če imate raka, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik bo presodil, če se kljub temu lahko zdravite z zdravilom Entyvio.
- če se ne počutite bolje. Pri nekaterih bolnikih z močno aktivno Crohново boleznijo se učinek vedolizumaba lahko pojavi šele po 14 tednih zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Entyvio pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi tega zdravila pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Entyvio

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Zdravila Entyvio se ne sme uporabljati skupaj z drugimi biološkimi zdravili, ki zavirajo imunski sistem, saj učinek tega ni znan.

Obvestite zdravnika, če ste se predhodno zdravili z:

- natalizumabom (zdravilo za multiplo sklerozo) ali
- rituksimabom (zdravilo za nekatere vrste raka in revmatoidnega artritisa).

Zdravnik bo presodil, če se lahko zdravite z zdravilom Entyvio.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Učinki zdravila Entyvio pri nosečnicah niso znani. Uporaba tega zdravila med nosečnostjo tako ni priporočljiva. Skupaj z zdravnikom presodite, ali je korist zdravljenja za vas nedvomno večja od možnega tveganja tako za vas kot nerojenega otroka.

Ženskam v rodni dobi odsvetujemo zanositev med zdravljenjem z zdravilom Entyvio. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 4,5 meseca po prejemu zadnjega odmerka zdravila Entyvio uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojiti, o tem obvestite zdravnika. Zdravilo Entyvio prehaja v materino mleko. Ni dovolj podatkov o tem, kako to vpliva na vašega otroka in na proizvodnjo mleka. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem uporabe zdravila Entyvio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Pri majhnem številu bolnikov se je po prejemu zdravila Entyvio pojavila omotica. Če ste omotični, ne smete upravljati vozil, orodij ali strojev.

Entyvio 108 mg raztopina za injiciranje vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Entyvio

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vi ali vaš skrbnik boste ustrezno usposobljeni za dajanje podkožne injekcije (subkutano injiciranje) zdravila Entyvio.

Koliko zdravila Entyvio boste prejeli

Zdravljenje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni z zdravilom Entyvio je enako.

Priporočeni odmerek zdravila Entyvio je 108 mg, apliciran s subkutano injekcijo vsaka 2 tedna

- Ob začetku zdravljenja vam bo zdravnik začetne odmerke zdravila Entyvio dajal v obliki približno 30-minutne kapljične infuzije v veno na roki (intravenska infuzija).
- Po vsaj 2 intravenskih infuzijah lahko začnete prejemati zdravilo Entyvio s subkutano injekcijo. Prvo subkutano injekcijo prejmete, ko bi sicer prejeli naslednjo intravensko infuzijo, nato pa na vsaka 2 tedna.

Injiciranje zdravila Entyvio

Subkutane injekcije si lahko dajete sami ali vam jih daje vaš skrbnik, potem ko ste bili za to usposobljeni. Navodila so navedena na koncu tega navodila.

Če ste pozabili ali izpustili injekcijo zdravila Entyvio

Če ste pozabili ali izpustili predviden odmerek, si naslednji odmerek injicirajte čim prej, nato pa na vsaka 2 tedna.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Entyvio

Zdravljenja z zdravilom Entyvio ne prekinite, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **nemudoma** obvestite zdravnika:

- alergijske reakcije (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) – znaki lahko vključujejo: sopenje ali težko dihanje, koprivnico, srbenje kože, otekanje, siljenje na bruhanje, rdečino kože
- okužbe (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) – znaki lahko vključujejo: mrzlico ali drgetanje, zvišano telesno temperaturo ali izpuščaj.

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, o tem **čim prej** obvestite zdravnika:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- prehlad,
- bolečina v sklepih,
- glavobol.

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

- pljučnica,
- okužba debelega črevesa z bakterijo *Clostridium difficile*,
- zvišana telesna temperatura,
- okužba v prsnem košu,
- utrujenost,
- kašelj,
- gripa (influenca),
- bolečina v hrbtu,
- bolečina v žrelu,
- vnetje sinusa,
- srbenje,
- izpuščaj in rdečina,
- bolečina v okončini,
- mišični krči,
- oslabeledost mišic,
- okužba žrela,
- trebušna gripa,
- okužba zadnjika,
- vnetje zadnjika,
- trdo blato,
- napihnjenost trebuha,
- vetrovi,
- visok krvni tlak,
- zbadanje ali mravljinčenje,
- zgaga,
- hemoroidi,
- zamašen nos,
- ekcem,
- nočno znojenje,
- akna (mozoljavost),
- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, rdečino ali srbenjem),
- pasovec (herpes zoster).

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

- pordelost in občutljivost lasnega mešička,
- glivična okužba žrela in ustne votline,
- okužba nožnice,
- zamegljen vid (izguba ostrine vida).

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

- nenadna, huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči težave z dihanjem, otekanje, hiter srčni utrip, znojenje, padec krvnega tlaka, omotico, izgubo zavesti in kolaps (anafilaktična reakcija in anafilaktični šok).

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- bolezen pljuč, ki povzroča kratko sapo (intersticijska bolezen pljuč)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Entyvio

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo Entyvio je namenjeno le za enkratno uporabo.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Napolnjen(-e) injekcijski(-e) peresnik(-e) shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po potrebi lahko en napolnjen injekcijski peresnik shranjujete izven hladilnika zaščitene pred svetlobo pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 7 dni. Napolnjenega injekcijskega peresnika, ki ostane izven hladilnika več kot 7 dni, ne smete uporabiti.
- Ne zamrzujte. Ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če v tekočini pred aplikacijo opazite kakršne koli trdne delce ali spremembo barve (biti mora brezbarvna do rumena).
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Entyvio

- **Učinkovina** je vedolizumab. Ena napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 108 mg vedolizumaba.
- **Pomožne snovi** so kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat, L-histidin, L-histidinijev klorid, L-argininijev klorid, polisorbit 80 in voda za injiciranje.

Izgled zdravila Entyvio in vsebina pakiranja

- Zdravilo Entyvio je brezbarvna do rumena raztopina za injiciranje, ki je na voljo v steklenem napolnjenem injekcijskem peresniku s samodejnim ščitnikom igle, ki se po odstranitvi pripomočka z mesta injiciranja pomakne naprej in zaskoči, tako da prekrije iglo.
- Zdravilo Entyvio je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 2 napolnjena injekcijska peresnika, in v večkratnih pakiranjih, ki vsebujejo 6 (6 x 1) napolnjenih injekcijski peresnikov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

To navodilo za uporabo je na voljo tudi v oblikah, primernih za slepe ali slabovidne, ki jih lahko pridobite pri lokalnem predstavništvu imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

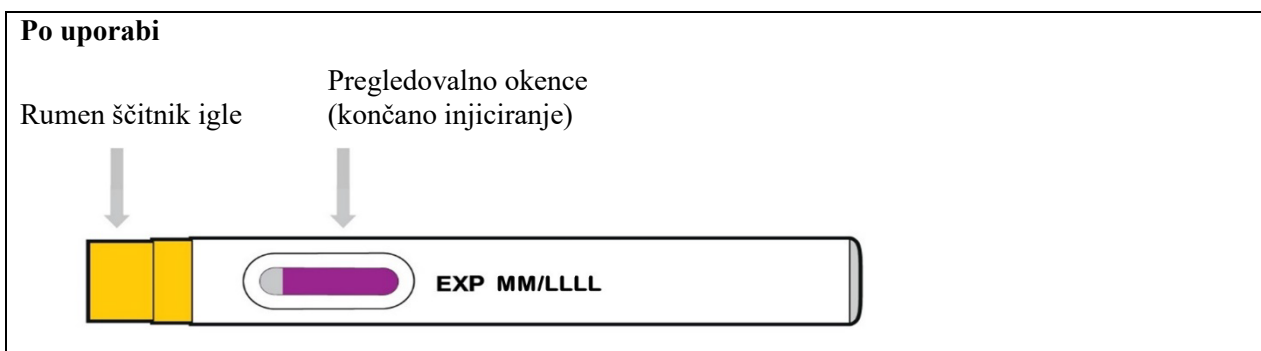
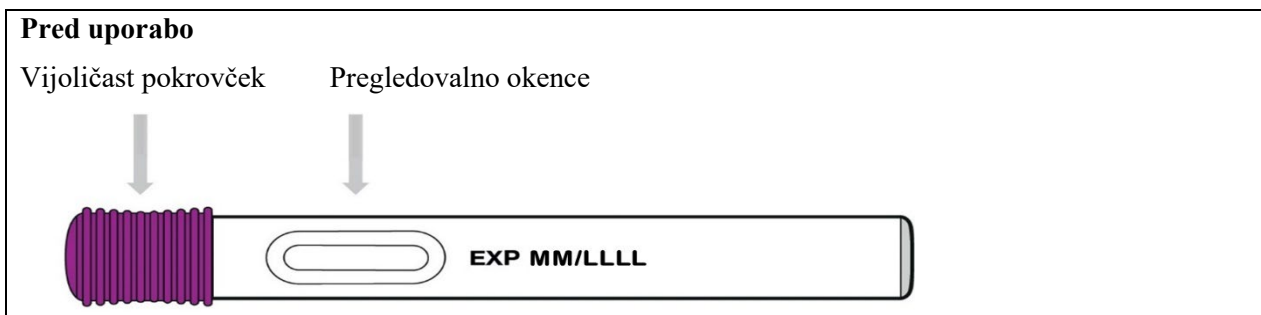
Sledljivost

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

Navodila za uporabo:

Pred injiciranjem preberite in upoštevajte ta navodila. Preden boste prvič uporabili napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Entyvio, vam mora zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt pokazati, kako se uporablja.

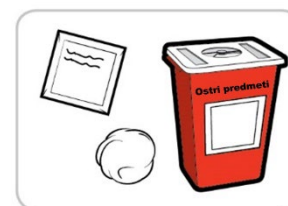
Napolnjen injekcijski peresnik z enkratnim odmerkom zdravila Entyvio



1) Vse potrebne pripomočke za injiciranje položite na čisto, ravno površino

- Iz hladilnika vzemite škatlo z napolnjenim injekcijskim peresnikom.
 - Če prvič odpirate škatlo, preverite, ali je pravilno zaprta. Če je kateri od varnostnih pečatov na škatli pretrgan ali manjka, napolnjenega(-ih) injekcijskega(-ih) peresnika(-ov) **ne** uporabite.
 - Poglejte datum izteka roka uporabnosti (EXP), ki je naveden na škatli. Če je navedeni datum izteka roka uporabnosti potekel, napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite.
 - Iz škatle vzemite en napolnjen peresnik. Vse preostale napolnjene peresnike v škatli shranite v hladilniku.
- Počakajte **30 minut**, da se napolnjen injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** segrevajte na noben drug način.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** puščajte na neposredni sončni svetlobi.
 - **Ne** vzemite napolnjenega injekcijskega peresnika iz podstavka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

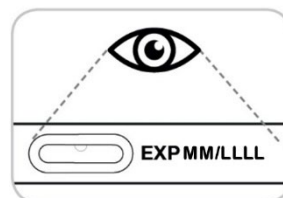
Počakajte 30 minut



- Potrebovali boste tudi:
 - alkoholni zloženeček,
 - vatirano blazinico ali gazo,
 - zbiralnik za ostre predmete.

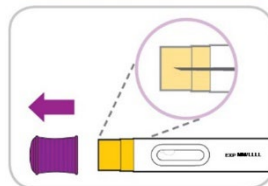
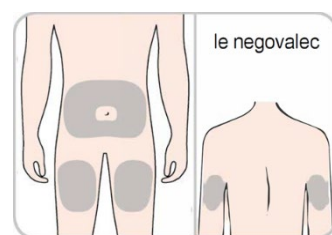
2) Odprite in preglejte napolnjen injekcijski peresnik

- Umijte si roke.
- Odlepите papirnato plast s podstavka in vzemite ven napolnjen injekcijski peresnik.
- Preglejte napolnjen injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni poškodovan.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je kakšen njegov sestavni del poškodovan.
- Poglejte datum izteka roka uporabnosti, ki je naveden na napolnjenem injekcijskem peresniku.
 - Če je navedeni datum izteka roka uporabnosti potekel, napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite.
 - Preverite zdravilo. Mora biti brezbarvno do rumeno.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je zdravilo motno ali če v njem plavajo delci.
- Morda boste v napolnjenem injekcijskem peresniku opazili zračne mehurčke. To je normalno.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** stresajte



3) Pripravite mesto injiciranja

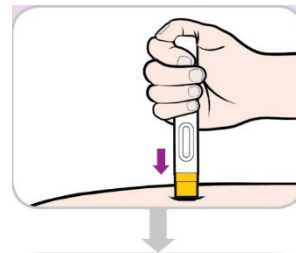
- **Izberite mesto injiciranja**, ki naj bo na goli koži na 1 od naslednjih predelov:
 - sprednji del stegen,
 - trebušni predel (abdomen), razen predela 5 cm okrog popka ali
 - hrbtni del nadlakti (samo če zdravilo injicira skrbnik).
- Za vsako injiciranje izberite novo mesto injiciranja oz. drugo področje na istem mestu injiciranja.
 - **Ne** injicirajte v materina znamenja, brazgotine, modrice ali mesta, kjer je koža občutljiva, trda, rdeča ali poškodovana.
- Z alkoholnim zložencem obrišite izbrano mesto. Počakajte, da se koža posuši.
 - **Ne** dotikajte se očiščene površine pred injiciranjem.
- Z ravnim potegom snemite vijoličast pokrovček in ga zavržite.
 - Prstov ali roke **ne** polagajte na rumen ščitnik igle oziroma nanj **ne** pritiskajte.
 - **Ne** nameščajte pokrovčka nazaj na napolnjen injekcijski peresnik.
 - Če vam napolnjen injekcijski peresnik pade iz rok, ga **ne** uporabite.



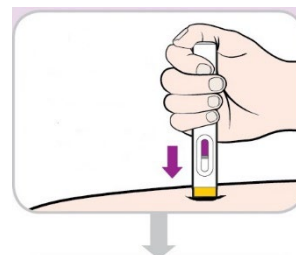
4) Injicirajte zdravilo Entyvio

- Napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da lahko vidite pregledovalno okence.
- Napolnjen injekcijski peresnik namestite na mesto injiciranja pod kotom **90 stopinj**.
 - Prepričajte se, da je **rumeni konec obrnjen proti mestu injiciranja**.
 - **Ne pritiskajte navzdol**, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- **Napolnjen injekcijski peresnik pritisnite do konca navzdol**, da začnete injiciranje.
- **Pridržite in štejte do 10**, pri tem pa ohranjajte stalni pritisk. Na ta način boste injicirali celoten odmerek zdravila.
 - Slišali boste lahko 2 klika – enega na začetku, drugega pa skoraj na koncu injiciranja.
- Preden popustite pritisk **preverite, da je pregledovalno okence obarvano vijoličasto**.
 - Delček okenca bo obarvan sivo. To je normalno.
- Napolnjen injekcijski peresnik odmaknite z mesta injiciranja.
 - Rumena ščitnik igle se bo pomaknil navzdol, pokril iglo in se zaskočil.
 - Če se pregledovalno okence ni v celoti obarvalo, pokličite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Morda niste prejeli celotnega odmerka zdravila.
- Na mestu injiciranja se lahko pojavi malo krvi.
V takem primeru pritisnite na kožo z vatirano blazinico ali gazo.

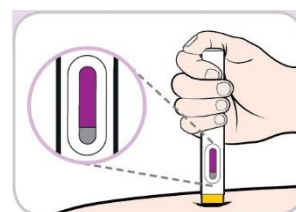
PRITISNITE



PRIDRŽITE (štejte do 10)



PREVERITE



5) Zavržite uporabljene pripomočke

- Napolnjen injekcijski peresnik takoj po uporabi odvrzite v neprebrdni vsebnik, kot je zbiralnik za ostre predmete.
 - Zbiralnik za ostre predmete odstranite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Druge pripomočke lahko zavržete med gospodinjne odpadke.

