



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Entyvio®

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 300 mg,

Pakovanje: bočica, 1x300mg

Proizvođač: **TAKEDA ITALIA S.P.A**
Adresa: **Via Crossa, 86, Cerano (NO), Italija**
Podnosilac zahteva: **TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**
Adresa: **Bulevar Zorana Đinđića 64a, Novi Beograd - Beograd**

**Entyvio®, 300 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
Vedolizumab**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo na ovaj lek. Za postupak prijavljivanja neželjenih dejstava leka videti deo 4.8

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Entyvio i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Entyvio
3. Kako se upotrebljava lek Entyvio
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Entyvio
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK ENTYVIO I ČEMU JE NAMENJEN

Entyvio sadrži aktivnu supstancu vedolizumab. Vedolizumab pripada grupi bioloških lekova zvanih monoklonska antitela. Vedolizumab blokira protein na površini belih krvnih zrnaca koji uzrokuje zapaljenje kod ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti, pa smanjuje intenzitet zapaljenja.

Lek Entyvio je namenjen za primenu kod odraslih pacijenata za lečenje znakova i simptoma:

- umereno do izrazito aktivnog ulceroznog kolitisa
- umereno do izrazito aktivne Kronove bolesti

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je zapaljenska bolest debelog creva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne reagujete dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lekove, lekar Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znaci i simptomi Vaše bolesti.

Kronova bolest

Kronova bolest je zapaljenska bolest digestivnog trakta. Ako imate Kronovu bolest, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne reagujete dovoljno dobro ili ako ne podnosite te lekove, lekar Vam može dati Entyvio kako bi se smanjili znaci i simptomi Vaše bolesti.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK ENTYVIO

Lek Entyvio ne smete koristiti:

- Ako ste alergični na vedolizumab ili neki drugi sastojak ovog leka (naveden u delu 6)
- Ako imate aktivnu tešku infekciju, na primer tuberkulozu, trovanje krvi, ozbiljno zapaljenje sluzokože želuca i creva, infekciju nervnog sistema

Kada uzimate lek Entyvio, posebno vodite računa:

Kad prvi put primete ovaj lek, u toku trajanja lečenja, a takođe i između doza, **odmah obavestite svog lekara:**

- Ako Vam se pojavi zamućen vid, gubitak vida ili duple slike, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promene u načinu hoda ili problem sa ravnotežom, dugotrajna utrnulost, smanjen osećaj ili gubitak osećaja, gubitak pamćenja ili konfuzija. Sve to mogu biti simptomi **ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga** poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (**PML**)
- Ako imate **infekciju**, ili mislite da imate infekciju, ako osetite jezu, drhtavicu, dugotrajni kašalj ili povišenu temperaturu. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i moguće čak opasne po život ako se ne leče.
- Ako Vam se pojave znaci **alergijske reakcije ili drugih reakcija na infuziju** poput zviždanja u plućima, teškoća pri disanju, koprivnjače (urtikarije), svraba, otoka ili vrtoglavice. Ovi znaci se mogu pojaviti u toku ili nakon infuzije. Za više informacija pogledajte reakcije na infuziju i alergijske reakcije u poglavlju 4.
- Ako treba da primete neku **vakcinu** ili ste je nedavno primili. Entyvio može da utiče na način na koji ćete odreagovati na vakcinu.
- Ako imate karcinom, recite svom lekaru. Vaš lekar mora da odluči da li smete da primete Entyvio.

-
- Ako se ne osećate bolje, s obzirom da kod nekih pacijenata sa vrlo aktivnom Kronovom bolešću vedolizumab može da počne da deluje tek nakon 14 nedelja.

Deca i odrasli

Entyvio se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina) zbog nedostataka podataka o primeni ovog leka u toj starosnoj grupi

Primena drugih lekova

Obavestite svog lekara ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli da počnete da uzimate bilo koje druge lekove.

Entyvio se ne sme davati sa drugim biološkim lekovima koji suprimiraju imuni sistem, jer efekat u toj kombinaciji nije poznat.

Ako ste prethodno uzimali natalizumab (lek za lečenje multiple skleroze) ili rituksimab (lek koji se koristi za lečenje određenih vrsta karcinoma i reumatoidnog artritisa), recite svom lekaru, koji će odlučiti da li smete da primete Entyvio.

Primena leka Entyvio u periodu trudnoće i dojenja

Ako ste trudni, mislite da biste mogli da budete trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom lekaru za savet pre nego što počnete lečenje lekom Entyvio,

Uticaj leka Entyvio kod trudnica nije poznat. Iz tog razloga se primena ovog leka ne preporučuje tokom trudnoće, osim ako Vi i Vaš lekar ne odlučite da korist od lečenja značajno prevazilazi potencijalni rizik za Vas i Vaše dete.

Ako ste žena u reproduktivnom dobu, savetuje se da izbegavate trudnoću tokom primene leka Entyvio. Morate koristiti efikasnu kontracepciju tokom lečenja i najmanje četiri i po meseca nakon poslednje primene leka.

Obratite se svom lekaru ako dojite ili nameravate da dojite. Nije poznato da li se Entyvio izlučuje u majčino mleko i ako se izlučuje, kako može da utiče na Vaše dete.

Uticaj leka Entyvio na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Lek Entyvio može da ima neznan uticaj na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Mali broj pacijenata oseća vrtoglavicu nakon primene leka Entyvio. Ukoliko osetite vrtoglavicu, nemojte da vozite i rukujete mašinama.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK ENTYVIO

- Infuzija će biti primenjena u venu ruke, koju će Vam dati lekar ili medicinska sestra u bolnici ili klinici, u trajanju od približno 30 minuta

- Prilikom primanja prve dve infuzije, bićete pod pažljivim nadzorom lekara ili medicinske sestre tokom infuzije i približno dva sata nakon završetka infuzije. Kod svake sledeće infuzije (nakon prve dve), bićete pod nadzorom tokom infuzije i približno sat vremena nakon završetka infuzije

Doziranje

Lečenje lekom Entyvio je isto kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću.

Preporučena doza iznosi 300mg leka Entyvio data na sledeći način (videti tablicu u nastavku):

Broj terapijskih ciklusa (infuzija)	Vremensko određivanje terapijskih ciklusa (infuzija)
Terapijski ciklus 1	0 nedelja
Terapijski ciklus 2	2 nedelje nakon terapijskog ciklusa 1
Terapijski ciklus 3	6 nedelja nakon terapijskog ciklusa 1
Naredni terapijski ciklusi	Svakih 8 nedelja

Vaš lekar može da odluči da promeni ovakav raspored lečenja u zavisnosti od toga kako lek Entyvio deluje na Vas.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Entyvio

Ako zaboravite ili propustite da dođete na infuziju, što pre dogovorite drugi termin sa lekarom.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Entyvio

Nemojte da prestanete da uzimate Entyvio bez savetovanja sa Vašim lekarom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da izazove neželjena dejstva, mada se ona ne moraju javiti kod svakoga.

Moguća ozbiljna neželjena dejstva uključuju reakcije na infuziju ili alergijske reakcije (mogu se javiti kod 1 od 100 osoba) i infekcije (mogu se javiti kod 1 od 10 osoba).

Razgovarajte sa svojim lekarom **odmah** ako primetite bilo šta od sledećeg:

- Zviždanje u plućima ili teškoće pri disanju
- Koprivnjaču (urtikariju)
- Svrab kože
- Pojavu otoka

-
- Ubrzan rad srca
 - Mučninu
 - Bol na mestu infuzije
 - Crvenilo kože
 - Jezu ili drhtavicu
 - Povišenu temperaturu ili osip

Druga neželjena dejstva koja se mogu javiti tokom primene leka Entyvio navedena su u nastavku. Razgovarajte sa svojim lekarom **što pre je moguće** ako primetite bilo šta od sledećeg:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Prehlada (kijavica)
- Bol u zglobovima
- Glavobolja

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Groznica
- Zapaljenje gornjih disajnih puteva
- Umor
- Kašalj
- Grip (influenca)
- Bol u leđima
- Bol u grlu
- Infekcija sinusa
- Svrab
- Osip i crvenilo
- Grčevi u mišićima
- Slabost u mišićima
- Infekcija grla
- Stomačni grip
- Analna infekcija
- Analna fisura
- Tvrd stolica
- Nadut u stomaku (gasovi)
- Visok krvni pritisak
- Peckanje ili trnjenje
- Gorušica
- Hemoroidi
- Zapušen nos
- Ekcem
- Noćno znojenje
- Akne (bubuljice)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

-
- Crvenilo i osetljivost folikula dleke
 - Gljivična infekcija grla i usta
 - Vaginalna infekcija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK ENTYVIO

Ovaj lek čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Entyvio se daje u bolnici ili klinici, pa pacijenti neće sami čuvati lek Entyvio niti rukovati njime.

Rok upotrebe

Ovaj lek ne sme da se upotrebi nakon isteka roka upotrebe navedenog na kutiji iza “Važi do:”. Rok trajanja se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Lek Entyvio je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Čuvanje

Neotvorena bočica: Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Rekonstituisan/razblažen rastvor: Upotrebiti odmah. Ako to nije moguće, rastvor se može čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi ne višoj od 25°C ili do 24 sata u frižideru (2°C -8°C) ili 12 sati na sobnoj temperaturi, a zatim 12 sati u frižideru. Ne zamrzavati.

Nemojte upotrebljavati ovaj lek ako pre primene uočite čestice ili promenu boje rastvora.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Entyvio

Aktivna supstanca je vedolizumab. Svaka bočica sadrži 300mg vedolizumaba.

Pomoćne supstance su L-histidin, L-histidin-hidrohlodid, L-argininh-hidrohlodid, saharoza i polisorbitat 80.

Kako izgleda lek Entyvio i sadržaj pakovanja

Lek Entyvio je beli do skoro beli kolač ili prašak za koncentrat za rastvor za infuziju koji se isporučuje u staklenoj bočici sa gumenim čepom i plastičnim zatvaračem.

Jedno pakovanje leka Entyvio sadrži jednu bočicu.

Nosilac dozvole:

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bulevar Zorana Đinđića 64a
Beograd

Proizvođač:

TAKEDA ITALIA S.P.A.
Via Crossa, 86
Cerano (NO)
Italija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun 2015.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

Broj i datum dozvole:

515-01-04966-14-001 od 10.09.2015.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA.

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Ulcerozni kolitis

Lek Entyvio je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili je odgovor postao neadekvatan bilo na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF α), kao i kod onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

Kronova bolest

Lek Entyvio je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnom Kronovom bolešću kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili je odgovor postao neadekvatan bilo na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF α), kao i kod onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

Doziranje i način primene

Lečenje lekom Entyvio treba da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti. Pacijenti moraju dobiti Uputstvo za lek i Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

Doziranje

Ulcerozni kolitis

Preporučeni režim doziranja, za lek Entyvio, je 300 mg primenjeno intravenskom infuzijom u nultoj, drugoj i šestoj nedelji, kao i svake osme nedelje nakon toga.

Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom treba pažljivo razmotriti nastavak lečenja, ako se do 10. nedelje lečenja ne utvrdi korist terapije (videti deo Farmakodinamski podaci).

Kod pojedinih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja terapijskog odgovora isti se može poboljšati povećanjem učestalosti primene 300 mg leka Entyvio na svake četiri nedelje.

Kod pacijenata koji su odgovorili na lečenje lekom Entyvio moguće je smanjiti i/ili prekinuti lečenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom terapijom.

Ponovno lečenje

Ako je lečenje lekom Entyvio prekinuto i potrebno je ponovo ga započeti, može se razmotriti doziranje svake četvrte nedelje (videti deo Farmakodinamski podaci). Period prekida lečenja u kliničkim ispitivanjima trajao je do godinu dana. Efikasnost je ponovo uspostavljena bez vidljivog porasta neželjenih dejstava ili reakcija povezanih sa infuzijom tokom ponovnog lečenja vedolizumabom (videti deo Neželjena dejstva).

Kronova bolest

Preporučeni režim doziranja, za leka Entyvio, je 300 mg primenjeno intravenskom infuzijom u nultoj, drugoj i šestoj nedelji, kao i svake osme nedelje nakon toga.

Pacijenti sa Kronovom bolešću kod kojih nije zabeležen povoljan terapijski odgovor mogu imati koristi od doze leka Entyvio u 10. nedelji (videti deo 4.4). Kod pacijenata kod kojih je zabeležen povoljan terapijski odgovor, od 14. nedelje lečenje nastaviti primenom doze na svakih osam nedelja. Terapija, kod pacijenata sa Kronovom bolešću, se ne sme nastaviti ako se do 14. nedelje lečenja ne utvrdi korist terapije (videti deo Farmakodinamski podaci).

Kod pojedinih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja terapijskog odgovora isti se može poboljšati povećanjem učestalosti primene 300 mg leka Entyvio na svake četvrte nedelje.

Kod pacijenata koji su odgovorili na lečenje lekom Entyvio moguće je smanjiti i/ili prekinuti lečenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom terapijom.

Ponovno lečenje

Ako je lečenje lekom Entyvio prekinuto i treba ga ponovo započeti, može se razmotriti doziranje svake četvrte nedelje (videti deo 5.1). Razdoblje prekida lečenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do godinu dana. Efikasnost je ponovo uspostavljena bez vidljivog porasta neželjenih dejstava ili reakcija povezanih sa infuzijom tokom ponovnog lečenja vedolizumabom (videti deo Neželjena dejstva).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene vedolizumaba kod dece uzrasta od 0 do 17 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka o primeni kod dece.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu. Populacione farmakokinetičke analize nisu pokazale uticaj uzrasta (videti deo Farmakokinetički podaci).

Pacijenti sa oštećenjem bubrega ili jetre

Entyvio nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primene

Entyvio je namenjen isključivo za intravensku primenu. Potrebno je da se rekonstituiše i dodatno razblaži pre intravenske primene, za uputstvo videti deo Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti

nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Entyvio se primenjuje kao intravenska infuzija tokom 30 minuta. Pacijenti moraju biti pod nadzorom tokom i nakon primene infuzije (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u delu Lista pomoćnih supstanci

Aktivne teške infekcije poput tuberkuloze, sepse, citomegalovirusa, listerioze i oportunističkih infekcija poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sve pacijente je potrebno neprekidno nadgledati tokom svake infuzije. Prilikom prve dve infuzije, potrebno je nadgledati pacijente približno dva sata nakon završetka infuzije radi uočavanja znakova i simptoma akutnih reakcija preosetljivosti. Tokom svih narednih infuzija, pacijente treba nadgledati približno jedan sat nakon završetka infuzije.

Reakcije povezane sa infuzijom

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije povezane sa infuzijom (RPI) i reakcije preosetljivosti, koje su većinom bile blage do umerene (videti deo Neželjena dejstva).

Kod ozbiljnih RPI, anafilaktičkih reakcija ili drugih ozbiljnih reakcija, primena leka Entyvio mora biti odmah prekinuta i započeto odgovarajuće lečenje (npr. adrenalin i antihistaminici) (videti deo Kontraindikacije).

U slučaju blagih do umerenih RPI, brzina infuzije se može usporiti ili prekinuti i započeti odgovarajuće lečenje. Nakon što se smire blage ili umerene reakcije povezane sa infuzijom, može se nastaviti sa infuzijom. Lekari treba da razmotre premedikaciju (npr. antihistaminicima, hidrokortizonom i/ili paracetamolom) pre sledeće infuzije kod pacijenata sa anamnezom blagih do umerenih reakcija povezanih sa infuzijom vedolizumaba kako bi se smanjili njihovi rizici (videti deo Neželjena dejstva).

Infekcije

Vedolizumab je antagonist integrina selektivan za creva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti (videti deo Farmakodinamski podaci).

Lekari treba da imaju u vidu potencijalno povećan rizik od pojave oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su creva odbrambena barijera (videti deo Neželjena dejstva). Lečenje lekom Entyvio ne sme se započinjati kod pacijenata sa aktivnim teškim infekcijama sve dok se infekcije ne stave pod kontrolu, a lekari treba da razmotre odlaganje lečenja kod pacijenata koji su razvili ozbiljnu infekciju dok su na hroničnoj terapiji lekom Entyvio. Potreban je oprez kad se razmatra primena vedolizumaba kod pacijenata sa kontrolisanom teškom hroničnom infekcijom ili anamnezom povratnih teških infekcija. Pre, tokom i nakon lečenja pacijenti se moraju biti pod

pažljivim nadzorom kako bi se uočile infekcije. Entyvio je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnom tuberkulozom (videti deo 4.3). Pre početka lečenja vedolizumabom pacijente je potrebno testirati na tuberkulozu u skladu sa lokalnim preporukama. Ako je dijagnostikovana latentna tuberkuloza, potrebno je pre početka lečenja vedolizumabom započeti odgovarajuće antituberkulozno lečenje u skladu sa lokalnim preporukama. Kod pacijenata kojima se postavi dijagnoza tuberkuloze tokom lečenja vedolizumabom, primenu vedolizumaba treba prekinuti sve dok se ne izleči tuberkulozna infekcija.

Neki antagonisti integrina i neki sistemski imunosupresivi povezani su s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) koja je retka i često smrtonosna oportunistička infekcija uzrokovana virusom John Cunningham (JC). Vezivanjem na integrin $\alpha 4\beta 7$ izražen na limfocitima u crevima, vedolizumab postiže imunosupresivni efekat na creva. Iako nije uočen sistemski imunosupresivni efekat kod zdravih ispitanika, sistemski efekti na imuni sistem pacijenata sa zapaljenskom bolešću creva nisu poznati.

Nisu zabeleženi slučajevi PML u kliničkim ispitivanjima vedolizumaba, međutim zdravstveni radnici moraju kod pacijenata koji primaju vedolizumab pratiti pojavu ili pogoršanje neuroloških znakova i simptoma kako je to opisano u edukativnim materijalima za lekare, i uputiti pacijenta neurologu ako se oni pojave. Pacijent mora dobiti Karticu s upozorenjima za pacijenta (videti deo Kontraindikacije). Ako se sumnja na PML, potrebno je obustaviti lečenje vedolizumabom; u slučaju potvrde, lečenje se mora trajno prekinuti.

Maligne bolesti

Rizik malignih bolesti povećan je kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću. Imunomodulatorni lekovi mogu povećati rizik od malignih bolesti (videti deo Neželjena dejstva).

Prethodna i istovremena upotreba bioloških lekova

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primeni vedolizumaba kod pacijenata koji su prethodno lečeni natalizumabom ili rituksimabom. Potreban je oprez kad se razmatra upotreba leka Entyvio kod ovih pacijenata.

Pacijenti prethodno izloženi natalizumabu trebalo bi da pričekaju najmanje 12 nedelja pre početka lečenja lekom Entyvio, osim ako kliničko stanje pacijenta ne iziskuje drugačije.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istovremenoj primeni vedolizumaba sa biološkim imunosupresivima. Stoga se upotreba leka Entyvio kod takvih pacijenata ne preporučuje.

Žive vakcine i vakcine koje se primenjuju peroralno

U placebo kontrolisanim ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca, pojedinačna doza od 750 mg vedolizumaba nije smanjila stepen zaštitnog imunog odgovora na virus hepatitisa B kod ispitanika koji su vakcinisani intramuskularno sa tri doze rekombinantnog površinskog antigena hepatitisa B. Kod ispitanika koji su izloženi vedolizumabu zabeležena je niža stopa serokonverzije nakon primanja mrtve, peroralne vakcine protiv kolere. Uticaj na druge peroralne i nazalne vakcine nije poznat. Preporučuje se da se svi pacijenti adekvatno vakcinišu u skladu sa važećim smernicama za imunizaciju pre početka lečenja lekom Entyvio. Pacijenti koji primaju vedolizumab mogu nastaviti da primaju nežive vakcine. Nema podataka o sekundarnom prenošenju infekcije putem živih vakcina kod pacijenata koji primaju vedolizumab. Vakcinu protiv gripa treba primeniti putem injekcije u skladu sa rutinskom kliničkom praksom. Druge žive vakcine mogu se davati istovremeno sa vedolizumabom samo ako koristi jasno nadmašuje rizik.

Indukcija remisije Kronove bolesti

Indukcija remisije Kronove bolesti može kod nekih pacijenata da traje do 14 nedelja. Razlozi za to nisu potpuno poznati i verovatno su povezani sa mehanizmom delovanja. To se posebno mora uzeti u obzir kod pacijenata sa izrazito aktivnom bolešću na početku koja nije prethodno lečena TNF α antagonistima. (videti takođe deo Farmakodinamski podaci).

Eksplorativne analize podgrupa iz kliničkih ispitivanja kod Kronove bolesti ukazuju da vedolizumab primenjen kod pacijenata bez istovremenog lečenja kortikosteroidima može biti manje efikasan u indukciji remisije Kronove bolesti u odnosu na pacijente koji već istovremeno uzimaju kortikosteroide (bez obzira na istovremeno uzimanje imunomodulatora; videti deo Farmakodinamski podaci).

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Vedolizumab je ispitan kod odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću uz istovremenu primenu kortikosteroida, imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) kao i sa aminosalicilatima. Populacione farmakokinetičke analize ukazuju da istovremena primena takvih lekova nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku vedolizumaba. Dejstvo vedolizumaba na farmakokinetiku istovremeno primenjenih čestih lekova nije ispitan.

Vakcinacija

Žive vakcine, posebno žive peroralne vakcine, treba koristiti oprezno kod istovremene primene leka Entyvio (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu izričito se preporučuje korišćenje efikasne kontracepcije kako bi se sprečila trudnoća tokom i najmanje 18 nedelja nakon poslednje primene leka Entyvio.

Trudnoća

Podaci o primeni vedolizumaba kod trudnica su ograničeni.

Ispitivanja kod životinja ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj što se tiče reproduktivne toksičnosti (videti deo Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

Entyvio se sme koristiti tokom trudnoće samo ako korist jasno prevazilaze bilo koji potencijalni rizik i za majku i za plod.

Dojenje

Nije poznato da li se vedolizumab izlučuje u majčino mleko kod ljudi, niti da li se sistemski apsorbuje nakon gutanja.

Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci kod životinja pokazuju da se vedolizumab izlučuje u mleko

(videti deo Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

S obzirom da se antitela majke (IgG) izlučuju u mleko, preporučuje se da se odluka o prekidu dojenja ili prekidu/privremenom obustavljanju lečenja lekom Entyvio donese uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o uticaju vedolizumaba na plodnost kod ljudi. Uticaj na plodnost mužjaka i ženki nisu formalno procenjeni u ispitivanjima na životinjama (videti deo Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Entyvio može imati mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa mašinama jer je kod malog broja pacijenata zapažena vrtoglavica .

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Vedolizumab je ispitivan u tri placebom kontrolisana klinička ispitivanja kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom (GEMINI I) ili Kronovom bolešću (GEMINI II i III). U dva kontrolisana ispitivanja (GEMINI I i GEMINI II) koja su uključivala 1434 pacijenta koji su primali vedolizumab 300 mg u nultoj i drugoj nedelji, pa potom svake osme nedelje ili svake četvrte nedelje do 52 nedelje, kao i 297 pacijenata koji su primali placebo do 52 nedelje, neželjena dejstva su prijavljena kod 84% pacijenata lečenih vedolizumabom i 78% pacijenata lečenih placebom. Tokom 52 nedelje, 19% pacijenata lečenih vedolizumabom imalo je ozbiljna neželjena dejstva u poređenju sa 13% pacijenata lečenih placebom. Slična učestalost pojave neželjenih dejstava uočena je u grupama koje su u kliničkim ispitivanjima faze 3 lek primali svakih osam ili svake četvrte nedelje. Udeo pacijenata koji su prekinuli lečenje zbog neželjenih dejstava iznosio je 9% za pacijente lečene vedolizumabom i 10% za pacijente lečene placebom. U kombinovanim ispitivanjima GEMINI I i II neželjena dejstva koja su se javljala u $\geq 5\%$ bila su mučnina, nazofaringitis, infekcija gornjih disajnih puteva, artralgijska, pireksija, umor, glavobolja, kašalj. Reakcije povezane sa infuzijom prijavljene su kod 4% pacijenata koji su primali vedolizumab.

U kraćem (10-nedeljnom) placebom kontrolisanom uvodnom ispitivanju, GEMINI III, tip prijavljenih neželjenih dejstava bio je sličan, ali su se javljale sa nižom učestalošću nego u dužim 52-nedeljnim ispitivanjima.

Dodatnih 279 pacijenata lečeni su vedolizumabom u nultoj i drugoj nedelji i potom placebom do 52 nedelje. Od tih pacijenata kod 84% su zabeležena neželjena dejstva, a kod 15% su zabeležena ozbiljna neželjena dejstva.

Pacijenti (n=1,822) koji su bili prethodno uključeni u ispitivanja vedolizumaba faze 2 ili 3 bili su podobni za uključivanje u tekuće otvoreno ispitivanje i primali su vedolizumab 300 mg svake četvrte nedelje.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela 1. prikazuje neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima prikazana prema sistemu organa gde su se ispoljila. Unutar svake klase sistema organa, neželjena dejstva su navedena prema sledećim kriterijumima učestalosti:

- Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):
- Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):
- Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):
- Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):
- Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):
- Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Tabela 1. Neželjena dejstva

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo(a)
Infekcije i infestacije	Veoma često	nazofaringitis
	Često	bronhitis, gastroenteritis, infekcija gornjih disajnih puteva, grip, sinuzitis, faringitis
	Povremeno	respiratorne infekcije, vulvovaginalna kandidijaza, oralna kandidijaza
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	glavobolja
	Često	parestezija
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	bol u ždrelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Često	analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Često	osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne
	Povremeno	Folikulitis
Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog i koštanog tkiva	Veoma često	Artralgija
	Često	mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Pireksija
	Povremeno	reakcija na mestu primene infuzije (uključujući: bol i iritacija na mestu infuzije), reakcije povezane s infuzijom, drhtavica i osećaj hladnoće

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije povezane sa infuzijom

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI I i GEMINI II, 4% pacijenata lečenih vedolizumabom i 3% pacijenata lečenih placebo imali su neželjena dejstva koje su ispitivači definisali kao reakcije povezane sa infuzijom (RPI) (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Nijedan individualni standardni pojam

prijavljen kao RPI nije se dogodio u stopi većoj od 1%. Većina RPI bilo je blagog do umerenog intenziteta, a <1% reakcija imalo je za rezultat prekid ispitivanog lečenja. Uočene RPI su se povukle bez intervencija ili uz minimalne intervencije nakon infuzije. Većina reakcija povezanih sa infuzijom dogodila se u toku prva 2 sata. Kod onih pacijenata koji su imali reakcije povezane sa infuzijom, oni koji su primili vedolizumab imali su više reakcija povezanih sa infuzijom unutar prva dva sata od primene leka u odnosu na pacijente koji su primali placebo. Većina reakcija povezanih sa infuzijom nisu bile ozbiljne i dogodile su se tokom primene infuzije ili unutar prvog sata nakon završetka infuzije.

Jedno ozbiljno neželjeno dejstvo obeleženo kao RPI prijavljeno je kod pacijenta sa Kronovom bolešću tokom druge infuzije (prijavljeni simptomi bili su dispneja, bronhospazam, urtikarija, crvenilo uz osećaj vrućine, osip, povišen krvni pritisak i ubrzani srčani ritam) ovaj pacijent je uspešno izlečen uz prekid infuzije i lečenje antihistaminikom i intravenskim hidrokortizonom. Kod pacijenata koji su primali vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji, nakon čega je primenjen placebo nije uočeno povećanje stope RPI nakon ponovnog lečenja vedolizumabom nakon gubitka odgovora.

Infekcije

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI I i II, stopa infekcija iznosila je 0,85 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom, a 0,70 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih placebo. Prvenstveno su se javljale sledeće infekcije: nazofaringitis, infekcije gornjih disajnih puteva, sinuzitis i infekcije urinarnog trakta. Većina pacijenata nastavila je lečenje vedolizumabom nakon povlačenja infekcije.

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI I i II, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,07 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom, a 0,06 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih placebo. Tokom vremena nije bilo značajnog porasta u stopi ozbiljnih infekcija.

U kontrolisanim, otvorenim ispitivanjima vedolizumaba kod odraslih prijavljene su ozbiljne infekcije koje uključuju tuberkulozu, sepsu (ponekad sa smrtnim ishodom), sepsu uzrokovanu salmonelom, meningitis uzrokovan listerijom i kolitis uzrokovan citomegalovirusom.

Imunogenost

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI I i II vedolizumab je pokazao stopu imunogenosti od 4% (56 od 1434 pacijenata koji su primali kontinuiranu terapiju vedolizumabom bili su pozitivni na anti-vedolizumab antitela u nekom trenutku lečenja). Devet od 56 pacijenata bili su trajno pozitivni (anti-vedolizumab antitela pozitivni u dve ili više poseta tokom ispitivanja), a 33 pacijenta razvila su neutralizovana anti-vedolizumab antitela.

Učestalost anti-vedolizumab antitela detektovanih kod pacijenata 16 nedelja nakon poslednje doze vedolizumaba (približno pet poluživota nakon poslednje doze) iznosila je oko 10% u ispitivanjima GEMINI I i II.

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI I i GEMINI II, 5% (3 od 61) pacijenata koji su imali neželjeni događaj ocenjeno od strane ispitivača kao RPI bili su trajno pozitivni na anti-vedolizumab antitela.

Ukupno gledano, nije postojala očigledna povezanost između razvoja anti-vedolizumab antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih događaja. Međutim, broj pacijenata koji su razvili anti-vedolizumab antitela bio je previše ograničen da bi se napravila konačna procena.

Maligne bolesti

Ukupno gledano, rezultati kliničkog programa za sada ne ukazuju na povećani rizik od pojave malignih bolesti uz lečenje vedolizumabom; međutim, broj malignih bolesti bio je mali, a dugoročna izloženost ograničena. Dugoročne procene bezbednosti su u toku.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primenjivane su doze do 10 mg/kg (približno 2,5 puta više od preporučene doze). U kliničkim ispitivanjima nije primećena toksičnost koja bi zahtevala ograničenje doze.