

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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**

▼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.

1. IME LEKA

Entyvio[®], 300 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: vedolizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg vedolizumaba.

Nakon rekonstitucije jedan mL sadrži 60 mg vedolizumaba.

Vedolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo IgG1 koje se vezuje za humani integrin $\alpha 4\beta 7$, proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Spisak pomoćnih supstanci videti u delu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Prašak: Beli do skoro beli kolačić ili prašak.

Rastvora nakon rastvaranja: bistar ili opalescentan, bezbojan do smeđežut rastvor, praktično bez vidljivih mehaničkih onečišćenja

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. 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 5.1).

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 5.1). 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 4.8).

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 nastavi 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 5.1).

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 4.8).

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 5.2).

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 6.6.

Entyvio se primenjuje kao intravenska infuzija tokom 30 minuta. Pacijenti moraju biti pod nadzorom tokom i nakon primene infuzije (videti deo 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u delu 6.1.

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

4.4. 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 4.8).

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 4.3).

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 4.8).

Infekcije

Vedolizumab je antagonist integrina selektivan za creva bez utvrdene sistemske imunosupresivne aktivnosti (videti deo 5.1).

Lekari treba da imaju u vidu potencijalno povećan rizik od pojave oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su creva odbrambena barijera (videti deo 4.8). 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 4.2). 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 4.8).

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 placebom 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 korist 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 5.1).

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 5.1).

4.5. 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 4.4).

4.6. 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 5.3).

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 5.3).

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 5.3).

4.7. 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 .

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Vedolizumab je ispitivan u tri placebo 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 placebo. Tokom 52 nedelje, 19% pacijenata lečenih vedolizumabom imalo je ozbiljna neželjena dejstva u poređenju sa 13% pacijenata lečenih placebo. 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 placebo. U kombinovanim ispitivanjima GEMINI I i II neželjena dejstva koja su se javljala u $\geq 5\%$ bila su mučnina, nazofaringitis, infekcija gornjih disajnih puteva, artralgiya, pireksija, umor, glavobolja, kašalj. Reakcije povezane sa infuzijom prijavljene su kod 4% pacijenata koji su primali vedolizumab.

U kraćem (10-nedeljnom) placebo 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 placebo 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 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 4.4). 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

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi

ATC kod: L04AA33

Vedolizumab je biološki imunosupresiv selektivan za creva. To je humanizovano monoklonsko antitelo koje se specifično veže na integrin $\alpha_4\beta_7$ koji je pretežno prisutan na T helper limfocitima u crevima. Vezivanjem za $\alpha_4\beta_7$ na određenim limfocitima vedolizumab inhibira adheziju tih ćelija na mukozno adresinski ćelijski adhezijski molekul-1 (MAdCAM-1), ali ne i na vaskularni ćelijski adhezijski molekul-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je uglavnom prisutan na endotelnim ćelijama creva i igra ključnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva gastrointestinalnog trakta. Vedolizumab se ne veže na integrine $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$ niti inhibira njihovu funkciju.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je izražen na izdvojenoj podgrupi memorijskih T helper limfocita koji pretežno migriraju u gastrointestinalni (GI) trakt i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest, oba oboljenja su hronična, zapaljenska, imunološki posredovana stanja gastrointestinalnog trakta. Vedolizumab smanjuje gastrointestinalnu upalu kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Inhibirajući interakciju $\alpha_4\beta_7$ s MAdCAM-1 vedolizumab sprečava transmigraciju crevnih memorijskih T helper limfocita kroz vaskularni endotel u parenhimsko tkivo kod nehumanih primata, i podstiče reverzibilno trostruko povećanje broja tih ćelija u perifernoj krvi. Mišji prekursor vedolizumaba ublažio je upalu u gastrointestinalnom traktu kod kolitičnih majmuna, vrste pinč tamarina, koji služe kao model za ulcerozni kolitis.

Kod zdravih ispitanika, pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili pacijenata sa Kronovom bolešću vedolizumab ne dovodi do povećanja nivoa neutrofila, bazofila, eozinofila, B-helper i citotoksičnih T limfocita, ukupnih memorijskih T helper limfocita, monocita ili prirodnih ćelija ubica (NK ćelije) u perifernoj krvi bez uočene leukocitoze.

Vedolizumab nije uticao na imuni odgovor i pojavu zapaljenskih procesa u centralnom nervnom sistemu kod eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa kod primata, model za multiplu sklerozu. Vedolizumab nije uticao na imunološke odgovore na provokaciju antigenom u dermisu i mišićima (videti deo 4.4). Nasuprot tome, vedolizumab je inhibirao imuni odgovor na gastrointestinalnu provokaciju antigenom kod zdravih dobrovoljaca (videti deo 4.4).

Farmakodinamika

U kliničkim ispitivanjima vedolizumaba u dozama od 2 do 10 mg/kg kod pacijenata je uočeno zasićenje receptora $\alpha_4\beta_7$ veće od 95% na podgrupi cirkulišućih limfocita uključenih u imuni odgovor u crevima.

Vedolizumab nije uticao na migraciju $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita u CNS-u što se ogleda u izostanku promene u odnosu $CD4^+ / CD8^+$ u cerebrospinalnoj tečnosti pre i nakon primene vedolizumaba kod zdravih dobrovoljaca. Ovi podaci su u skladu sa ispitivanjima kod primata kod kojih nije zabeležen uticaj na imuni odgovor centralnog nervnog sistema.

Klinička efikasnost

Ulcerozni kolitis

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba u lečenju odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo ocena 6 do 12, endoskopski podrezultat ≥ 2) dokazane su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju u kojem su ocenjeni rezultati efikasnosti u 6. i 52. nedelji (GEMINI I). Uključeni pacijenti nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagonist $TNF\alpha$ infliksimab (uključujući i pacijente bez odgovora na primarno lečenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Za procenu rezultata u 6. nedelji, 374 pacijenta su dvostruko-slepo randomizovana (3:2) za primanje vedolizumaba 300 mg ili placebo u nultoj i drugoj nedelji. Primarni parametar efikasnosti bio je udeo pacijenata sa kliničkim odgovorom (definisan kao smanjenje ukupne Mayo ocene za ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ od početnih vrednosti sa dodatnim smanjenjem podrezultata rektalnog krvarenja od ≥ 1 boda ili apsolutnim podrezultatom rektalnog krvarenja od ≤ 1 boda) u 6. nedelji. Tabela 2. prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih parametara efikasnosti.

Tabela 2. Rezultati efikasnosti u ispitivanju GEMINI I u 6. nedelji

Ishod	Placebo N=149	Vedolizumab N=225
Klinički odgovor	26%	47%*
Klinička remisija§	5%	17%†
Zalečenje sluzokože¶	25%	41%‡

* $p < 0,0001$

† $p \leq 0,001$

‡p<0,05

§Klinička remisija: Ukupna Mayo ocena ≤ 2 boda i bez individualnog podrezultata >1 boda

¶Zalečenje sluznice: Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1 boda

Povoljni uticaj vedolizumaba na klinički odgovor, remisiju i zalečenje sluznice uočen je i kod pacijenata koji nisu prethodno uzimali antagoniste TNF α kao i kod onih sa neuspešnom prethodnom terapijom TNF α antagonistima.

U ispitivanju GEMINI I dve kohorte pacijenata primile su vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji: u kohorti 1 pacijenti su dvostruko-slepo randomizovani za primanje vedolizumaba 300 mg ili placebo, a pacijenti iz kohorte 2 su otvoreno lečeni vedolizumabom 300 mg. Za procenu efikasnosti u 52. nedelji, 373 pacijenta iz kohorte 1 i 2 koji su lečeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. nedelji randomizovani su na dvostruko-slepi način (1:1:1) za jedan od sledećih režima počevši od 6. nedelje: vedolizumab 300 mg svake osme nedelje, vedolizumab 300 mg svake četvrte nedelje ili placebo svake četvrte nedelje. Počevši od 6. nedelje, od pacijenata koji su uzimali kortikosteroide i postigli klinički odgovor, tražilo se da počnu da smanjuju dozu kortikosteroida.

Primarni parametar efikasnosti bio je broj pacijenata u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Tabela 3 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih parametara efikasnosti.

Tabela 3. Rezultati efikasnosti u ispitivanju GEMINI I u 52. nedelji

Ishod	Placebo N = 126*	Vedolizumab svakih 8 nedelja N = 122	Vedolizumab svake 4 nedelje N = 125
Klinička remisija	16%	42%†	45%†
Trajni klinički odgovor¶	24%	57%†	52%†
Zalečenje sluzokože	20%	52%†	56%†
Trajna klinička remisija#	9%	20%§	24%‡
Klinička remisija bez kortikosteroida♠	14%	31%§	45%†

* Grupa koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. nedelji pa su bili randomizovani da primaju placebo od 6. do 52. nedelje.

†p<0,0001

‡p<0,001

§p<0,05

¶Trajni klinički odgovor: klinički odgovor u nedeljama 6 i 52

#Trajna klinička remisija: klinička remisija u nedeljama 6 i 52

♣Klinička remisija bez kortikosteroida: Pacijenti koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili oralne kortikosteroide i počevši od 6. nedelje prekinuli njihovo uzimanje i bili su u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Broj pacijenata bio je n=72 za placebo, n= 70 za vedolizumab svake osme nedelje i n=73 za vedolizumab svake četvrte nedelje.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. Približno jedna trećina pacijenata nije odgovorila na prethodno lečenje antagonistom TNF α . Od tih pacijenata, 37% onih koji su primali vedolizumab svake osme nedelje, 35% onih koji su primali vedolizumab svake četvrte nedelje i 5% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. nedelji. Kod pacijenata koji prethodno nisu odgovorili na lečenje antagonistom TNF α uočeno je, u grupi koja je primala vedolizumab svake osme nedelje, vedolizumab svake četvrte nedelje odnosno placebo svake četvrte nedelje, poboljšanje u trajnom kliničkom odgovoru (47%, 43%, 16%), zalečenju sluzokože (42%, 48%, 8%), trajnoj kliničkoj remisiji (21%, 13%, 3%) i kliničkoj remisiji bez kortikosteroida (23%, 32%, 4%).

Pacijenti kod kojih nije postignut odgovor na lečenje u 6. nedelji nastavili su ispitivanje, pa su primali vedolizumab svake četvrte nedelje. Klinički odgovor na osnovu delimične Mayo ocene postignut je u 10. i 14. nedelji kod većeg procenta pacijenata lečenih vedolizumabom (32% odnosno 39%) u odnosu na pacijente koji su primali placebo (15% odnosno 21%).

Pacijenti kod kojih je došlo do slabljenja terapijskog odgovora na vedolizumab primenjen na svakih osam nedelja mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake četvrte nedelje. Kod tih pacijenata klinička remisija postignuta je kod 25% pacijenata u 28. nedelji i 52. nedelji.

Pacijenti kod kojih je zabeležen klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u nultoj i u drugoj nedelji, koji su potom randomizovani u grupu koja je primala placebo (od 6. do 52. nedelje) i nekon čega je došlo do izostanka odgovora na lečenje, mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake četvrte nedelje. Kod tih pacijenata klinička remisija postignuta je kod 45% pacijenata u 28. nedelji i kod 36% u 52. nedelji.

U otvorenom nastavku ispitivanja, korist lečenja vedolizumabom procenjena prema delimičnoj Mayo oceni, kliničkoj remisiji i kliničkom odgovoru bila je prisutna do 124 nedelje.

Kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQOL, engl. Health-related quality of life) procenjen je Upitnikom o inflamatornoj (zapaljenskoj) bolesti creva (IBDQ, engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), instrumentom specifičnim za bolest, kao i upitnicima SF-36 i EQ-5D koji se smatraju opštom merom. Eksplorativne analize pokazuju da su u 6. i 52. nedelji prema rezultatima upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, svih podskala IBDQ (simptomi na crevima, sistemska funkcija, emocionalna funkcija i društvena funkcija) i svih podskala SF-36 uključujući i Sažetak fizičke komponente (PCS) i Sažetak mentalne komponente (MCS), u grupama koje su primale vedolizumab zabeležena klinički značajna poboljšanja koja su bila značajno veća u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

Kronova bolest

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba u lečenju odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnom Kronovom bolešću (indeks aktivnosti Kronove bolesti [CDAI] 220 do 450) ispitane su u dva ispitivanja (GEMINI II i III). Uključeni pacijenti nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF α (uključujući i pacijente bez odgovora na primarno lečenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora i antibiotika.

Ispitivanje GEMINI II bilo je randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje u cilju procene rezultata efikasnosti u 6. i 52. nedelji. Pacijenti (n=368) su dvostruko slepo randomizovani (3:2) za primanje dve doze vedolizumaba 300 mg ili placebo u nultoj i drugoj nedelji. Dva primarna parametra efikasnosti bila su udeo pacijenata u kliničkoj remisiji (definisano kao rezultat CDAI ≤ 150 bodova) u 6. nedelji i udeo pacijenata sa pojačanim kliničkim odgovorom (definisano kao smanjenje od ≥ 100 bodova na rezultatu CDAI u odnosu na vrednosti pre početka ispitivanja) u 6. nedelji (videti tablicu 4).

U ispitivanju GEMINI II dve kohorte pacijenata primile su vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji: u kohorti 1 pacijenti su dvostruko slepo randomizovani za primanje bilo vedolizumaba 300 mg ili placebo, a pacijenti iz kohorte 2 su primali vedolizumab 300 mg u ispitivanju otvorenog tipa. Za procenu delotvornosti u 52. nedelji, 461 pacijent iz kohorte 1 i 2 koji su lečeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. nedelji (definisano kao smanjenje od ≥ 70 bodova u rezultatu CDAI u odnosu na vrednosti pre početka ispitivanja) dvostruko slepo su randomizovani (1:1:1) u jedan od sledećih režima počevši od 6. nedelje: vedolizumab 300 mg svake osme nedelje, vedolizumab 300 mg svake četvrte nedelje ili placebo svake četvrte nedelje. Od pacijenata koji su uzimali kortikosteroide i u 6. nedelji su pokazivali klinički odgovor tražilo se da počnu da smanjuju dozu kortikosteroida. Primarni parametar efikasnosti bio je odnos pacijenata u kliničkoj remisiji u 52. nedelji (videti tabelu 5).

Ispitivanje GEMINI III bilo je drugo randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano kliničko ispitivanje za ocenu efikasnosti u 6. i 10. nedelji u podgrupi pacijenata koji su definisani kao oni koji nisu odgovorili na barem jedno standardno lečenje i na lečenje antagonistima TNF α (uključujući pacijente koji nisu primarno reagovali na lečenje) kao i u ukupnoj populaciji koja je takođe uključivala bolesnike koji nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju i pre nisu primali terapiju antagonistima TNF α . Pacijenti (n=416), među kojima približno 75% njih nije odgovorilo na terapiju antagonistima TNF α , su dvostruko slepo randomizovani (1:1) za primanje ili vedolizumaba 300 mg ili placebo u nultoj, drugoj i šestoj nedelji. Primarni parametar efikasnosti bio je udeo pacijenata u kliničkoj remisiji u 6. nedelji u subpopulaciji pacijenata koji nisu reagovali na antagonist TNF α . Kao što je navedeno u tabeli 4, iako primarni ishod nije ostvaren, eksplorativne analize pokazuju da su uočeni klinički značajni rezultati.

Tabela 4. Rezultati efikasnosti u ispitivanjima GEMINI II i III u 6. i 10. nedelji

Ishod ispitivanja	Placebo	Vedolizumab
-------------------	---------	-------------

Ispitivanje GEMINI II

Klinička remisija, 6. nedelja

Ukupno	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Bez prethodnog lečenja TNF α antagonistom (antagonistima)	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pojačani klinički odgovor, 6. nedelja		
Ukupno	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Bez prethodnog lečenja TNF α antagonistom (antagonistima)	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Promena nivoa serumskog C- reaktivnog proteina u odnosu na vrednosti pre ispitivanja do 6. nedelje, medijan (mikrograma/mL)		
Ukupno‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
Ispitivanje GEMINI III		
Klinička remisija, 6. nedelja		
Ukupno‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF α antagonistom (antagonistima)	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinička remisija, 10. nedelja		
Ukupno	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF α antagonistom (antagonistima)	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Održana klinička remisija#¶		
Ukupno	8% (n = 207)	15% (n = 209)

Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF α Antagonistom (antagonistima)	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pojačani klinički odgovor, 6. nedelja		
Ukupno [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF α	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF α antagonistom (antagonistima) [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p<0,05
[†]nije statistički značajno
[‡]sekundarni parametar efikasnosti treba gledati kao eksplorativni putem prethodno navedenog postupka statističkog testiranja
[§]nije statistički značajno, drugi ishodi stoga nisu statistički testirani
[¶]n=157 za placebo i n=158 za vedolizumab
[#]Održana klinička remisija: klinička remisija u 6. i 10. nedelji
[^]Eksplorativni ishod

Tabela 5. Rezultati efikasnosti u ispitivanju GEMINI II u 52. nedelji

	Placebo N=153*	Vedolizumab Svake 8. nedelja N=154	Vedolizumab Svake 4. nedelje N=154
Klinička remisija	22%	39% [†]	36% [‡]
Pojačani klinički odgovor	30%	44% [‡]	45% [‡]
Klinička remisija bez kortikosteroida [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trajna klinička remisija [¶]	14%	21%	16%

*Grupa koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji pa su randomizovani za primanje placeba od 6. do 52. nedelje.

[†]p<0,001

[‡]p<0,05

[§]Klinička remisija bez kortikosteroida: Pacijenti koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili oralne kortikosteroide i koji su počevši od 6. nedelje prekinuli lečenje kortikosteroidima, te su bili u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Brojevi pacijenata bili su n=82 za placebo, n=82 za vedolizumab svake osme nedelje i n=80 za

Broj rešenja: 515-01-04966-14-001 od 10.09.2015. za lek Entyvio®, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (300mg)

vedolizumab svake četvrte nedelje

¶Trajna klinička remisija: Klinička remisija kod $\geq 80\%$ studijskih poseta uključujući završnu posetu (nedelja 52)

Eksplorativne analize istražile su delovanje istovremene primene kortikosteroida i imunomodulatora na indukciju remisije sa vedolizumabom. Kombinovana terapija, najviše sa istovremeno primenjenim kortikosteroidima, pokazala se delotvornijom u indukciji remisije u Kronovoj bolesti od vedolizumaba samog ili sa istovremeno primenjenim imunomodulatorima, koji su pokazali manju razliku u stopi remisije u odnosu na placebo. Stopa kliničke remisije u ispitivanju GEMINI II u 6. nedelji iznosila je 10% (razlika u odnosu na placebo bila je 2%, 95%-tni interval pouzdanosti: -6, 10) kad se terapija primenjivala bez kortikosteroida u poređenju sa 20% (razlika u odnosu na placebo 14%, 95%-tni interval pouzdanosti: -1, 29) uz istovremenu primenu kortikosteroida. U 6. i 10. nedelji ispitivanja GEMINI III odgovarajuće stope kliničke remisije iznosile su 18% (razlika u odnosu na placebo 3%, 95%-tni interval pouzdanosti: -7, 13) i 22% (razlika u odnosu na placebo 8%, 95%-tni interval pouzdanosti: -3, 19) kad se terapija primenjivala bez kortikosteroida u poređenju sa 20% (razlika u odnosu na placebo 11%, 95%-tni interval pouzdanosti: 2, 20) i 35% (razlika u odnosu na placebo 23%, 95%-tni interval pouzdanosti: 12, 33) uz istovremenu primenu kortikosteroida. Ovi efekti zabeleženi bez obzira na to jesu li se istovremeno primenjivali i imunomodulatori ili nisu.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. U ispitivanju GEMINI II približno polovina pacijenata prethodno nije odgovorila na terapiju antagonistom TNF α . Od ovih pacijenata, 28% onih koji su primali vedolizumab svake osme nedelje, 27% onih koji su primali vedolizumab svake četvrte nedelje i 13% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. nedelji. Pojačani klinički odgovor postignut je u 29%, 38% odnosno 21% pacijenata, a klinička remisija bez kortikosteroida postignuta je kod 24%, 16% odnosno 0% pacijenata.

Pacijenti koji nisu postigli odgovor u 6. nedelji u ispitivanju GEMINI II zadržani su u ispitivanju pa su primali vedolizumab svake četvrte nedelje. Pojačani klinički odgovor uočen je u 10. i 14. nedelji u većem udelu kod pacijenata lečenih vedolizumabom 16% odnosno 22%, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo 7% odnosno 12%. Nije bilo klinički značajne razlike u kliničkoj remisiji između grupa u ovim vremenskim tačkama. Analize kliničke remisije u 52. nedelji kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u 6. nedelji, već su odgovor postigli u 10. ili 14. nedelji ukazuju da bolesnici sa Kronovom bolešću koji ne odgovore na lečenje mogu imati koristi od doze vedolizumaba u 10. nedelji.

Pacijenti kod kojih je izostao odgovor na vedolizumab pri lečenju svake osme nedelje u ispitivanju GEMINI II, mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake četvrte nedelje. Kod tih pacijenata klinička remisija postignuta je kod 23% pacijenata u 28. nedelji i kod 32% pacijenata u 52. nedelji.

Pacijenti koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u nultoj i drugoj nedelji i potom su randomizovani u grupu koja je primala placebo (od 6. do 52. nedelje) i nakon toga izgubili odgovor na lečenje, mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake četvrte nedelje. Kod tih pacijenata klinička remisija postignuta je kod 46% pacijenata do 28. nedelje, kao i kod 41% pacijenata do 52. nedelje.

U ovom otvorenom nastavku ispitivanja klinička remisija i klinički odgovor zabeleženi su kod pacijenata do 124. nedelje.

Eksplorativne analize pokazale su da su u ispitivanju GEMINI II uočena klinički značajna poboljšanja uz vedolizumab primenjen svake četvrte nedelje i svake osme nedelje i ta su poboljšanja bila znatno veća u poređenju sa grupom koja je primala placebo od početka do 52. nedelje prema skalama EQ-5D i EQ-5D VAS, ukupnom IBDQ rezultatu, kao i IBDQ podskalama za crevne simptome i sistemska funkciju.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka vedolizumab u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću (videti deo 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri pojedinačne i uzastopnih doza vedolizumaba ispitani su kod zdravih dobrovoljaca kao i kod pacijenata sa umereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću.

Kod pacijenata koji su primili 300 mg vedolizumaba kroz 30-minutnu intravensku infuziju u nultoj i drugoj nedelji, srednja vrednost najniže serumske koncentracije u 6. nedelji bila je 27,9 mikrograma/mL (SD± 15,51) kod ulceroznog kolitisa i 26,8 mikrograma/mL (SD ± 17,45) kod Kronove bolesti. Počevši od 6. nedelje, pacijenti su primali 300 mg vedolizumaba svake osme ili četvrte nedelja. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, srednja vrednost najniže serumske koncentracije u ravnotežnom stanju bila je 11,2 mikrograma/mL (SD ± 7,24) odnosno 38,3 mikrograma/mL (SD ± 24,43). Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, srednja vrednost najniže serumske koncentracije u ravnotežnom stanju bila je 13,0 mikrograma/mL (SD ± 9,08) odnosno 34,8 mikrograma/mL (SD ± 22,55).

Distribucija

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

Vedolizumab ne prolazi hemato-encefalnu barijeru nakon intravenske primene. Vedolizumab 450 mg primenjen intravenski nije detektovan u cerebrospinalnoj tečnosti zdravih ispitanika.

Eliminacija

Analize populacione farmakokinetike ukazuju da vedolizumab ima ukupni klirens od približno 0,157 L/dan i poluživot u serumu od 25 dana. Tačan put eliminacije vedolizumaba nije poznat. Populacione farmakokinetičke analize ukazuju da, iako niski nivoi albumina i povećana telesna masa pre lečenja lekovima protiv TNF kao i prisustvo antitela na vedolizumab mogu povećati klirens vedolizumaba, opseg njihovog uticaja se ne smatra klinički značajnom.

Linearnost

Vedolizumab je pokazao linearnu farmakokinetiku pri serumskim koncentracijama većim od 1 mikrograma/mL.

Posebne grupe pacijenata

Starosno doba ne utiče na klirens vedolizumaba kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću na osnovu populacione farmakokinetičke analize. Nisu sprovedena formalna ispitivanja procene uticaja oštećenja bubrega ili jetre na farmakokinetiku vedolizumaba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni iz konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza kao i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Dugoročna ispitivanja vedolizumaba na životinjama za procenu njegovog kancerogenog potencijala nisu sprovedena jer farmakološki modeli odgovora na monoklonska antitela ne postoje. Kod vrsta koje su farmakodinamski reagovala na lečenje (majmuni roda cynomolgus (makaki majmuni)) nije bilo dokaza ćelijske hiperplazije ili sistemske imunomodulacije koja bi mogla biti povezana sa onkogenezom u 13- i 26- nedeljnim toksikološkim ispitivanjima. Takođe, nisu otkriveni efekti vedolizumaba na brzinu proliferacije ili citotoksičnost ćelijskih linija humanih tumora koje ekspresiraju integrin $\alpha_4\beta_7$ in vitro.

Nisu sprovedena ispitivanja plodnosti povezana sa vedolizumabom kod životinja. Konačan zaključak o uticaju na reproduktivne organe mužjaka kod ispitivanja toksičnosti ponovljene doze na makaki majmunima se ne može doneti, ali obzirom na to da se vedolizumab ne vezuje za tkivo muških reproduktivnih organa kod majmuna i ljudi i obzirom na intaktnu plodnost uočenu kod mužjaka miševa sa deficitom β_7 integrina, uticaj vedolizumaba na plodnost muškaraca se ne očekuje.

Primena vedolizumaba kod gravidnih makaki majmuna tokom dužeg dela gestacije nije dokazala teratogeni uticaj, ni uticaj na prenatalni ili postnatalni razvoj kod mladunčadi starosti do 6 meseci. Niske koncentracije (<300 mikrograma/L) vedolizumaba uočene su 28. dana nakon okota u mleku 3 od 11 ženki makaki majmuna koje su svake druge nedelje primale 100 mg/kg vedolizumaba, ali ne kod životinja koje su primale 10 mg/kg. Nije poznato da li se vedolizumab izlučuje u majčino mleko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin
L-histidin-hidrohlorid
L-arginin - hidrohlorid
Saharoza
polisorbat 80

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog i razblaženog rastvora u upotrebi dokazana je do 12 sati na 20 °C – 25 °C i 24 sata na 2 °C – 8 °C. Sa mikrobiološkog aspekta, ovaj lek se mora upotrebiti odmah. Ne zamrzavati rekonstituiran ili razblažen rastvor. Ako se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja tokom primene i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika, a ne bi smeli biti duži od ukupno 24 sata. Ovo 24-časovno zadržavanje može uključivati do 12 sati na 20 °C - 25 °C; svako dodatno vreme zadržavanja mora biti na 2 °C – 8 °C

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u spoljnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razređivanja leka, videti deo 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju u staklenoj bočici tipa 1 (20 mL) opremljen gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem.

Jedno pakovanje sadrži jednu bočicu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za rekonstituciju i infuziju

Entyvio pre rekonstitucije treba da postigne sobnu temperaturu (20 °C – 25 °C).

1. Pri pripremi rastvora leka Entyvio za intravensku infuziju pridržavajte se aseptične tehnike. Uklonite zatvarač sa bočice i obrišite alkoholnom vatom. Rekonstituišite vedolizumab sa 4,8 mL sterilne vode za injekciju upotrebom šprica sa iglom veličine 21G-25G.
2. Umetnite iglu u bočicu kroz središte čepa i usmerite mlaz tečnosti prema zidu bočice kako biste izbegli prekomerno penjenje.
3. Lagano vrtite bočicu najmanje 15 sekundi. Nemojte snažno tresti niti okretati.
4. Neka bočica odstoji do 20 minuta kako bi se omogućila rekonstitucija i sleganje pene; bočicu za to vreme možete vrteti i proveravati rastvaranje. Ako se sadržaj ne rastvori u potpunosti nakon 20 minuta, pričekajte još dodatnih 10 minuta.
5. Pre primene u rekonstituisanom rastvoru proverite prisustvo čestica i promenu boje. Rastvor mora biti bistar ili opalescentan, bezbojan do svetložut i bez vidljivih čestica. Rekonstituisan rastvor nekarakteristične boje ili koji sadrži čestice ne sme se primeniti.
6. Pre izvlačenja rekonstituisanog rastvora iz bočice, lagano preokrenite bočicu tri puta.

7. Izvucite 5 mL (300 mg) rekonstituiranog leka Entyvio upotrebom šprica sa iglom 21G-25G.

8. Dodajte 5 mL (300 mg) rekonstituisanog leka Entyvio u 250 mL sterilnog rastvora 0,9%-tnog natrijum-hlorida i laganim pokretom promešajte sadržaj u kesici za infuziju (ne morate izvući 5 mL 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida iz kesice za infuziju pre dodavanja leka Entyvio). Nemojte dodavati druge lekove u pripremljeni rastvor za infuziju ili komplet za intravensku infuziju. Rastvor za infuziju primenite tokom 30 minuta (videti deo 4.2).

Entyvio ne sadrži konzervanse. Nakon rekonstitucije, rastvor za infuziju treba upotrebiti što je pre moguće. Međutim, ako je potrebno, rastvor za infuziju može se čuvati do 24 sata: ovo 24-časovno čuvanje podrazumeva do 12 sati na temperaturi 20 – 25 °C; dodatno vreme čuvanja mora biti na 2 – 8 °C. Ne zamrzavati. Neiskorišćeni deo rastvora za infuziju nemojte čuvati za ponovnu upotrebu.

Svaka bočica leka je namenjena samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-04966-14-01

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

10.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2015.