

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Entyvio[®], 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vedolizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Entyvio, 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 108 mg vedolizumaba u 0,68 mL rastvora za injekciju.

Vedolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo IgG₁ proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka putem rekombinantne DNK tehnologije.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija)

Bistar ili opalescentan, bezbojan do žut rastvor bez vidljivih čestica.

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-alfa), 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-alfa), kao i kod onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba da započne i nadgleda lekar specijalista sa iskustvom u postavljanju dijagnoze i lečenju ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Pacijenti moraju dobiti Uputstvo za lek i Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

Ulcerozni kolitis i Kronova bolest

Preporučeno doziranje kod primene supkutanog oblika vedolizumaba kao terapije održavanja, koja sledi nakon barem 2 intravenske infuzije, jest 108 mg putem supkutane injekcije jedanput svake 2 nedelje. Prvu supkutanu injekciju treba primeniti umesto sledeće zakazane intravenske doze, kao i svake 2 nedelje nakon toga.

Za intravensko doziranje videti odeljak 4.2 sazetka karakteristika leka za Entyvio, 300 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Dostupni podaci nisu dovoljni kako bi se utvrdilo hoće li pacijenti koji su iskusili smanjenje odgovora u terapiji održavanja supkutanim vedolizumabom imati koristi od povećanja učestalosti doziranja.

Nema podataka o prevođenju pacijenata sa supkutane primene vedolizumaba na intravensku primenu tokom terapije održavanja.

Kod pacijenata kod kojih je postignut terapijski odgovor na lečenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti lečenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom terapijom.

Ponovno lečenje i propuštena(e) doza(e)

Ako je lečenje vedolizumabom za supkutanu primenu privremeno prekinuto ili je pacijent propustio dozu (doze) supkutano primenjenog vedolizumaba, pacijentu treba savetovati supkutanu primenu sledeće doze što je pre moguće, a zatim svake 2 nedelje nakon toga. Razdoblje privremenog prekida lečenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 46 nedelja bez očitog povećanja neželjenih reakcija ili reakcija na mestu injekcije tokom ponovnog uvođenja lečenja vedolizumabom za supkutanu primenu (videti odeljak 4.8).

Posebne grupa pacijenata

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu. Analize populacione farmakokinetike nisu pokazale uticaj starosne dobi (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Primena vedolizumaba nije ispitivana u ovim grupama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost vedolizumaba kod dece uzrasta od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Entyvio, rastvor za injekciju (u napunjenom injekcionom špricu) je namenjen isključivo za supkutanu primenu.

Nakon odgovarajuće obuke za ispravnu tehniku supkutane primene, pacijent ili negovatelj mogu supkutano primeniti vedolizumab ako doktor odluči da je to prikladno. Detaljna uputstva za primenu pomoću napunjenog injekcionog šprica su date u Uputstvu za lek za špric.

Za dodatna uputstva o pripremi i posebnim merama opreza pri rukovanju videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Sa ciljem da se poboljša sledljivost biološkog leka, jasno treba evidentirati ime leka i broj serije primenjenog leka.

Reakcije preosetljivosti

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije preosetljivosti, koje su većinom bile blage do umerene (videti odeljak 4.8).

Kod anafilaktičkih reakcija ili drugih ozbiljnih reakcija, primena vedolizumaba mora biti odmah prekinuta i započeto odgovarajuće lečenje (videti odeljak 4.3).

Infekcije

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

Lekari treba da imaju u vidu potencijalno povećan rizik od pojave oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su creva odbrambena barijera (videti odeljak 4.8). Lečenje vedolizumabom 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 kod kojih se razvila ozbiljna infekcija dok su na hroničnoj terapiji vedolizumabom. 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 moraju biti pod pažljivim nadzorom kako bi se uočile infekcije.

Vedolizumab je kontraindikovao kod pacijenata sa aktivnom tuberkulozom (videti odeljak 4.3). Pre početka lečenja vedolizumabom pacijente je potrebno testirati na tuberkulozu u skladu sa zvaničnim smernicama. Ako je dijagnostikovana latentna tuberkuloza, potrebno je pre početka lečenja vedolizumabom započeti odgovarajuće antituberkulozno lečenje u skladu sa zvaničnim preporukama. Kod pacijenata kojima se postavi dijagnoza tuberkuloze tokom lečenja vedolizumabom, primenu vedolizumaba treba prekinuti sve dok se ne izleči tuberkulozna infekcija.

Primene nekih antagonista integrina i nekih sistemskih imunosupresiva povezane su s pojavom progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) koja je retka i često smrtonosna oportunistička infekcija uzrokovana virusom *John Cunningham* (JC). Vezivanjem na integrin alfa₄beta₇ izražen na limfocitima u crevima, vedolizumab postiže imunosupresivni efekat specifično na crevima. Iako nije uočen sistemski imunosupresivni efekat kod zdravih ispitanika, sistemski efekti na imunski sistem pacijenata sa zapaljenskom bolešću creva nisu poznati.

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 odeljak 4.2). Ako se sumnja na PML, potrebno je privremeno prekinuti lečenje vedolizumabom; u slučaju potvrde, lečenje se mora trajno obustaviti.

Maligne bolesti

Rizik malignih bolesti povećan je kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću. Imunomodulatorni lekovi mogu povećati rizik od malignih bolesti (videti odeljak 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 kada se razmatra primena vedolizumaba kod ovih pacijenata.

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

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istovremenoj primeni vedolizumaba sa biološkim imunosupresivima. Stoga se upotreba vedolizumaba 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 3 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 vedolizumabom. 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-alfa antagonistima. (videti takođe odeljak 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 odeljak 5.1).

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

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 sa vedolizumabom (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj što se tiče reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu vedolizumaba tokom trudnoće, osim kad korist jasno prevazilazi bilo koji potencijalni rizik i za majku i za plod.

Dojenje

Zabeležena je prisutnost vedolizumaba u majčinom mleku. Efekat vedolizumaba na odojčad nije poznata. Prilikom primene vedolizumaba kod žena koje doje, potrebno je uzeti u obzir korist lečenja za ženu i potencijalni rizik po odojče.

Plodnost

Nema podataka o uticaju vedolizumaba na plodnost kod ljudi. Uticaji na plodnost mužjaka i ženki nisu formalno procenjeni u ispitivanjima na životinjama (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vedolizumab ima 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

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcija gornjih disajnih puteva, bronhitis, grip i sinusitis), glavobolja, mučnina, pireksija, umor, kašalj, artralgiya.

Nisu uočene klinički značajne razlike u ukupnom bezbednosnom profilu i neželjenim reakcijama kod pacijenata koji su primali vedolizumab za supkutanu primenu u poređenju sa bezbednosnim profilom uočenim u kliničkim ispitivanjima vedolizumabom za intravensku primenu, uz izuzetak reakcija na mestu injekcije (kod supkutane primene).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela 1. prikazuje neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima i post-marketingškom periodu i prikazana je 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.

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene po opadajućoj ozbiljnosti.

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, herpes zoster
	Veoma retko	Pneumonija
Porećaji imunološkog sistema	Veoma retko	Anafilaktička reakcija, Anafilaktički šok
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	glavobolja
	Često	parestezija
Poremećaj oka	Veoma retko	Zamućen vid
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	bol u ždrelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj
	Nepoznato	Intersticijalna bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	Često	analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne
	Povremeno	Folikulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgija
	Često	mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor, bol u ekstremitetima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Pireksija reakcije na mestu primene injekcije [#]
	Povremeno	reakcija na mestu primene infuzije (uključujući: bol i iritacija na mestu infuzije), reakcije povezane s infuzijom, drhtavica i osećaj hladnoće

*Učestalost se zasniva na podacima iz kliničkih ispitivanja sa intravenskom primenom, osim gde je označeno.

[#]Samo supkutana primena.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu primene (uključujući bol, edem, eritem ili svrab) prijavljene su kod 5,1% pacijenata koji su supkutano primali vedolizumab (objedinjena analiza bezbednosti). Nijedan slučaj nije doveo do prekida lečenja u okviru ispitivanja ili promena u režimu doziranja. Većina reakcija na mestu primene povukla se unutar 1-4 dana. Nije bilo prijavljenih slučajeva anafilakse nakon supkutane primene vedolizumaba.

Infekcije

U kontrolisanim ispitivanjima GEMINI 1 i 2, učestalost infekcija iznosila je 0,85 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom za intravensku primenu, a 0,70 po pacijent-godini kod pacijenata koji su primali 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 1 i 2, učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 0,07 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom za intravensku primenu, a 0,06 po pacijent-godini kod pacijenata koji su primali placebo. Tokom vremena nije bilo značajnog povećanja u učestalosti ozbiljnih infekcija.

U kontrolisanim, otvorenim ispitivanjima intravenske primene 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.

U kliničkim ispitivanjima supkutane primene vedolizumaba, učestalost infekcija bila je 0,26 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom. Najčešće infekcije su bile nazofaringitis, infekcije gornjeg disajnog sistema, bronhitis i grip.

U kliničkim ispitivanjima supkutane primene vedolizumaba, učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 0,02 po pacijent-godini kod pacijenata lečenih vedolizumabom za supkutanu primenu.

U kliničkim ispitivanjima intravenske i supkutane primene vedolizumaba, učestalost infekcija kod pacijenata lečenih vedolizumabom čiji je BMI bio 30 kg/m² ili više bila je veća nego kod pacijenata čiji je BMI iznosio manje od 30 kg/m².

U kliničkim ispitivanjima intravenske i supkutane primene vedolizumaba, nešto veća incidenca ozbiljnih infekcija prijavljena je kod pacijenata lečenih vedolizumabom koji su prethodno bili izloženi lečenju antagonistima TNF-alfa u poređenju sa pacijentima koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa.

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 veće od preporučene doze). U kliničkim ispitivanjima nije primećena toksičnost koja bi zahtevala ograničenje doze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivna sredstva, selektivni imunosupresivi

ATC šifra: L04AA33

Mehanizam dejstva

Vedolizumab je biološki imunosupresiv selektivan za creva. To je humanizovano monoklonsko antitelo koje se specifično vezuje 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 vezuje 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 zapaljenje koje je karakteristično za ulcerozni kolitis i Kronovu bolest, oba oboljenja su hronična, zapaljenska, imunološki posredovana stanja gastrointestinalnog trakta. Vedolizumab smanjuje gastrointestinalno zapaljenje kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i Kronovom bolešću. 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. Mišiji prekursor vedolizumaba ublažio je zapaljenje 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 zapaljenjskih 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 odeljak 4.4). Nasuprot tome, vedolizumab je inhibirao imunski odgovor na gastrointestinalnu provokaciju antigenom kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.4).

Imunogenost

Tokom lečenja vedolizumabom mogu se razviti antitela na vedolizumab, od kojih je većina neutrališuća. Stvaranje anti-vedolizumab antitela povezano je sa povećanim klirensom vedolizumaba i manjim učestalostima kliničke remisije.

Farmakodinamsko dejstvo

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 i bezbednost

Ulcerozni kolitis – vedolizumab za intravensku primenu

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba za intravensku primenu 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, placebom kontrolisanom ispitivanju u kojem su ocenjeni parametri praćenja efikasnosti leka u 6. i 52. nedelji (GEMINI I). Uključeni pacijenti nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagonist TNF-alfa 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 placeba u nultoj i drugoj nedelji. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata sa kliničkim odgovorom (definisano 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 procene primarnih i sekundarnih parametara praćenja.

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

Parametar praćenja	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 sluzokože: Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1 boda

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

U ispitivanju GEMINI 1 dve kohorte pacijenata primile su vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji: u kohorti 1 pacijenti su dvostruko-slepo randomizovani za primanje vedolizumaba u dozi od 300 mg ili placeba, a pacijenti iz kohorte 2 su otvoreno lečeni vedolizumabom u dozi od 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 u dozi od 300 mg svake osme nedelje, vedolizumab u dozi od 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 praćenja bio je udeo pacijenata u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Tabela 3 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih parametara praćenja.

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

Parametar praćenja	Placebo N = 126*	Vedolizumab i.v. svakih 8 nedelja N = 122	Vedolizumab i.v. 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%‡

*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 na početku ispitivanja 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 svakih 8 nedelja, 35% onih koji su primali vedolizumab svake 4 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-alfa uočeno je, u grupi koja je primala vedolizumab svakih 8 nedelja, vedolizumab svakih 4 nedelje odnosno placebo svake 4 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 4. 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 nije postignut terapijski odgovor na vedolizumab primenjen na svakih 8 nedelja mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake 4 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 nakon čega je došlo do izostanka odgovora na lečenje, mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake 4 nedelje. Kod tih pacijenata klinička remisija postignuta je kod 45% pacijenata u 28. nedelji i kod 36% u 52. nedelji.

U ovom otvorenom nastavku ispitivanja, korist lečenja vedolizumabom procenjena prema delimičnoj Mayo oceni, kliničkoj remisiji i kliničkom odgovoru bila je prisutna do 196. nedelje.

Kvalitet života povezan sa zdravljem (engl., *Health-related quality of life*, HRQOL) procenjen je Upitnikom o inflamatornoj (zapaljenskoj) bolesti creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), 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 (engl. *physical component summary*, PCS) i Sažetak mentalne komponente (engl. *mental component summary*, MCS), u grupama koje su primale vedolizumab zabeležena klinički značajna poboljšanja koja su bila značajno veća u poređenju sa grupom koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis - vedolizumab za supkutanu primenu

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba za supkutanu primenu u lečenju odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (prema Mayo ocena od 6 do 12 sa endoskopskim podrezultatima ≥ 2)

pokazale su se u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju za procenu parametara praćenja efikasnost u 52. nedelji (VISIBLE 1). U ispitivanju VISIBLE 1, uključeni pacijenti (n = 383) nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF-alfa (uključujući i pacijente bez odgovora na primarno lečenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Pacijenti koji su postigli klinički odgovor na otvoreno lečenje vedolizumabom za intravensku primenu u 6. nedelji mogli su se randomizovati. Za procenu mera ishoda u 52. nedelji, 216 (56,4%) pacijenata randomizovano je i lečeno, uz dvostruko slepi dizajn ispitivanja (2:1:1), jednim od sledećih režima: vedolizumabom za supkutano primenu u dozi od 108 mg svake 2 nedelje, vedolizumabom za intravensku primenu u dozi od 300 mg svakih 8 nedelja ili placebom.

Osnovna demografija bila je slična kod pacijenata koji su primali vedolizumab i na placebo. Mayo rezultat sa početka ispitivanja bio je između 9 i 12 (teški ulcerozni kolitis) u oko 62% i 6 do 8 (umereni ulcerozni kolitis) u oko 38% ukupne populacije iz ispitivanja.

Ispitivan primarni parametar praćenja kliničke remisije, definisan je kao ukupni Mayo rezultat ≤ 2 boda i bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod u 52 nedelje kod pacijenata s kliničkim odgovorom u 6. nedelji početnog lečenja intravenski primenjenim vedolizumabom. Klinički odgovor definisan je kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početak ispitivanja, uz prateće smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje ≥ 1 boda ili apsolutnog podrezultata za rektalno krvarenje ≤ 2 boda i bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod.

Tabela 4 prikazuje procenjene rezultate primarnih i sekundarnih parametara praćenja.

Tabela 4. Rezultati efikasnosti u ispitivanju VISIBLE I u 52. nedelji

Parametar praćenja ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg svake 2 nedelje n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg svakih 8 nedelja n = 54	Procena ^c razlike lečenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo	P-vrednost ^c
Klinička remisija ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Zalečenje sluzokože ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Trajni klinički odgovor ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Trajna klinička remisija ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remisija bez kortikosteroida ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NZ)

^aParametri praćenja predstavljeni su redosledom obavljanja testiranja u fiksnoj redosledu za kontrolu greške tipa 1 od 5%

^bPlacebo grupa uključuje ispitanike koji su primali intravenski vedolizumab u 0. i 2. nedelji, i bili randomizovani za primanje placeba od 6. do 52. tjedna.

^cProcena razlike lečenja i p-vrijednost za sve parametre praćenja zasniva se na metodi *Cochrane-Mantel-Haenszel*

^dKlinička remisija: Ukupni Mayo rezultat od ≤ 2 boda bez pojedinačnog podrezultata > 1 bod u nedelji 52.

^eZalečenje sluzokože: Mayo endoskopski podrezultat od ≤ 1 bod

^fTrajni klinički odgovor: Klinički odgovor u 6. i 52. nedelji

^gTrajna klinička remisija: Klinička remisija u 6. i 52. nedelji

^hKlinička remisija bez kortikosteroida: pacijenti koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku ispitivanja, ali su ih prestali uzimati, i bili su u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Broj pacijenata koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku ispitivanja je iznosio n = 24 za placebo, n = 45 za supkutano primenjeni vedolizumab i n = 21 za intravenski primenjeni vedolizumab

NZ = nije značajno (2-strana p-vrijednost $> 0,05$)

Primarni i sekundarni parametri praćenja lečenja analizirani su u podgrupa pacijenata koji su imali neuspehu prethodnu terapiju antagonistima TNF-alfa (37%; n = 804) i pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa (63%; n = 136). Rezultati za pacijente iz ispitivanja lečene placebom i supkutano primenjenim vedolizumabom u ovim podgrupama prikazani su u tabeli 5.

Tabela 5. Rezultati ispitivanja VISIBLE 1 u 52. nedelji analizirani prema odgovoru na prethodno lečenje antagonistima TNF-alfa

	Lečenje jednom svake 2 nedelje	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Neuspeh prethodnog lečenja antagonistima TNFα	n = 19	n = 39
Klinička remisija	5,3%	33,3%
Zaceljivanje sluzokože	5,3%	46,2%
Trajni klinički odgovor	15,8%	66,7%
Trajna klinička remisija	0%	2,6%
Klinička remisija bez kortikosteroida	8,3%	27,3%
Bez prethodnog lečenja antagonistima TNF-alfa	n = 37	n = 67
Klinička remisija	18,9%	53,7%
Zaceljivanje sluzokože	29,7%	62,7%
Trajni klinički odgovor	35,1%	62,7%
Trajna klinička remisija	8,1%	22,4%
Klinička remisija bez kortikosteroida	8,3%	30,4%

^a Broj pacijenata s neuspehom u prethodnom liječenju antagonistima TNF-alfa koji koriste oralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 12 za placebo grupu i n = 22 za grupu pacijenata koji su supkutano primali vedolizumab

^b Broj pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF α i koji koriste oralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 12 za placebo grupu i n = 23 za grupu pacijenata koji su supkutano primali vedolizumab

Kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *Health related quality of life*, HRQOL) procenjen je Upitnikom o zapaljenskoj bolesti creva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest, te upitnikom EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, uključujući EQ 5D VAS), koji je opšti instrument. Radna produktivnost procenjena je pomoću Upitnika za radnu produktivnost i smanjenje aktivnosti (engl. *work productivity and activity impairment questionnaire*, WPAI-UC). Pacijenti lečeni supkutano primenjenim vedolizumabom zadržali su poboljšanje u bodovima za IBDQ, EQ-5D i WPAI-UC u 52. nedelji u većoj meri nego pacijenti koji su primali placebo.

Pacijenti koji su dovršili ispitivanje VISIBLE 1 mogli su se uključiti u otvoreni nastavak ispitivanja za procenu dugoročne bezbednosti i efikasnosti lečenja vedolizumabom za supkutanu primenu kod pacijenata s ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću, koje je u toku.

Pacijenti u ispitivanju VISIBLE 1 koji nisu ostvarili klinički odgovor u 6. nedelji primili su treću dozu vedolizumaba od 300 mg intravenskom infuzijom u 6. nedelji. Od pacijenata koji su primili treću dozu vedolizumaba od 300 mg intravenskom infuzijom u 6. nedelji, 79,7% (114/143) postiglo je klinički odgovor u nedelji 14. Pacijenti koji su postigli klinički odgovor u 14. nedelji bili su podobni za uključivanje u otvoreni nastavak ispitivanja i supkutano primanje vedolizumaba u dozi od 108 mg svake 2 nedelje. Kliničku remisiju procenjenju prema delomičnom Mayo rezultatu (standardizirana ocena koja uključuje 3 od 4 bodovane podskale ukupnog Mayo rezultata: učestalost stolice, rektalno krvarenje i opšta procena lekara) postiglo je 39,2% (40/102) ovih pacijenata u 40. nedelji nakon prelaska na supkutanu primenu vedolizumaba u otvorenom nastavku ispitivanja.

Pacijenti randomizovani u grupu za lečenje vedolizumabom za intravensku primenu u ispitivanju VISIBLE 1 primali su vedolizumab u dozi od 300 mg intravenski u 0, 2. i 6. nedelji, te svakih 8 nedelja nakon toga, do 52. nedelje. U 52. nedelji ovi pacijenti su uključeni u otvoreni nastavak ispitivanja i supkutano primali 108 mg vedolizumaba svake 2 nedelje. Klinička remisija procenjena delimičnim Mayo rezultatom zadržala se u oko 77% pacijenata 24 nedelje nakon prevođenja na supkutanu primenu vedolizumaba u otvorenom nastavku ispitivanja.

Kronova bolest – vedolizumab za intravensku primenu

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba za intravensku primenu u lečenju odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnom Kronovom bolešću (indeks aktivnosti Kronove bolesti [engl. *Crohn's disease index*, CDAI] 220 do 450) ispitane su u dva ispitivanja (GEMINI 2 i 3). Uključeni pacijenti nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF-alfa (uključujući i pacijente bez odgovora na primarno lečenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora i antibiotika.

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

U ispitivanju GEMINI 2 dve kohorte pacijenata primile su vedolizumab u nultoj i drugoj nedelji: u kohorti 1 pacijenti su dvostruko slepo randomizovani za primanje bilo vedolizumaba u dozi od 300 mg ili placeba, a pacijenti iz kohorte 2 su primali vedolizumab u dozi od 300 mg u ispitivanju otvorenog tipa. Za procenu efikasnosti u 52. nedelji, 461 pacijent iz kohorte 1 i 2 koji su lečeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. nedelji (definisan 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 u dozi od 300 mg svakih 8 nedelja, vedolizumab u dozi od 300 mg svake 4 nedelje ili placebo svake 4 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 praćenja bio je odnos pacijenata u kliničkoj remisiji u 52. nedelji (videti tabelu 7).

Ispitivanje GEMINI 3 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-alfa (uključujući pacijente koji nisu primarno reagovali na lečenje) kao i u ukupnoj populaciji koja je takođe uključivala pacijente koji nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju i pre nisu primali terapiju antagonistima TNF-alfa. Pacijenti (n=416), među kojima približno 75% njih nije odgovorilo na terapiju antagonistima TNF-alfa, su dvostruko slepo randomizovani (1:1) za primanje ili vedolizumaba u dozi od 300 mg ili placeba u nultoj, drugoj i šestoj nedelji. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata u kliničkoj remisiji u 6. nedelji u podgrupi pacijenata koji nisu reagovali na antagonist TNF-alfa. Kao što je navedeno u tabeli 4, iako primarni parametar praćenja nije ostvaren, eksplorativne analize pokazuju da su uočeni klinički značajni rezultati.

Tabela 6. Rezultati efikasnosti u ispitivanjima GEMINI 2 i 3 u 6. i 10. nedelji

Parametar praćenja ispitivanja	Placebo	Vedolizumab i.v.
Ispitivanje GEMINI 2		
Klinička remisija, 6. nedelja		
Ukupno	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF-alfa	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Bez prethodnog lečenja TNFalfa 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-alfa	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Bez prethodnog lečenja TNF-alfa antagonistom (antagonistima)	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Promena vrednosti serumskog C- reaktivnog proteina u odnosu na vrednosti pre ispitivanja do 6. nedelje, medijana (mikrograma/mL)		

Ukupno [‡]	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
---------------------	----------------	----------------

Ispitivanje GEMINI 3

Klinička remisija, 6. nedelja

Ukupno [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF-alfa	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF-alfa antagonistom (antagonistima)	12% (n = 50)	31% (n = 51)

Klinička remisija, 10. nedelja

Ukupno	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF-alfa	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF-alfa antagonistom (antagonistima)	16% (n = 50)	35% (n = 51)

Održana klinička remisija^{#¶}

Ukupno	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neuspeh lečenja antagonistom (antagonistima) TNF-alfa	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF-alfa 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-alfa	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Bez prethodnog lečenja TNF-alfa antagonistom (antagonistima) [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p<0,05

†nije statistički značajno

‡sekundarni parametar praćenja 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 parametar praćenja

Tabela 7. Rezultati efikasnosti u ispitivanju GEMINI 2 u 52. nedelji

	Placebo N=153*	Vedolizumab i.v. Svaki 8 nedelja N=154	Vedolizumab Svaki 4 nedelja 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 na početku ispitivanja 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 vedolizumab svake četvrte nedelje

¶Trajna klinička remisija: Klinička remisija kod ≥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 efikasnijom 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 2 u 6. nedelji iznosila je 10% (razlika u odnosu na placebo bila je 2%, 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI): -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 3 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 su zabeleženi bez obzira na to da li su se istovremeno primenjivali i imunomodulatori ili nisu.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim podgrupama. U ispitivanju GEMINI 2 približno polovina pacijenata prethodno nije odgovorila na terapiju antagonistom TNF-alfa. Od ovih pacijenata, 28% onih koji su primali vedolizumab svaki 8 nedelja, 27% onih koji su primali vedolizumab svake 4 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 2 zadržani su u ispitivanju pa su primali vedolizumab svake 4 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 Pacijenti 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 primeni svakih 8 nedelja u ispitivanju GEMINI 2, mogli su da uđu u otvoreni nastavak ispitivanja i primaju vedolizumab svake 4 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 4 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 196. nedelje.

Eksplorativne analize pokazale su da su u ispitivanju GEMINI 2 uočena klinički značajna poboljšanja uz vedolizumab primenjen svake 4 nedelje i svakih 8 nedelja i ta su poboljšanja bila značajno 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 sistemsku funkciju.

Crohnova bolest - vedolizumab za supkutanu primenu

Efikasnost i bezbednost vedolizumaba za supkutanu primenu u lečenju odraslih pacijenata sa umereno do izrazito aktivnom Kronovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [CDAI] od 220 do 450) pokazane su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontroliranom ispitivanju za procenu parametara praćenja efikasnosti u 52. nedelji (VISIBLE 2). U ispitivanju VISIBLE 2, uključeni pacijenti (n = 644) imali su neadekvatan odgovor, gubitak odgovora ili nepodnošenje pri jednom standardnom liječenju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore, i/ili antagoniste TNF-alfa (uključujući i pacijente bez odgovora na primarno lečenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Pogodni za randomizaciju bili su pacijenti koji su u 6. nedelji postigli klinički odgovor na otvoreno lečenje vedolizumabom za intravensku primenu. Za procenu parametara praćenja u 52. nedelji, 409 (64%) pacijenata je randomizovano i lečeno uz dvostruko slepi dizajn ispitivanja (2:1) i supkutano primanje vedolizumaba u dozi od 108 mg (n = 275) ili supkutano primanje placeba (n = 134) svake 2 nedelje.

Osnovna demografija bila je slična kod pacijenata na vedolizumabu i na placebo. CDAI na početku ispitivanja iznosio je > 330 (teška Kronova bolest) u oko 41% i ≤ 330 (umereno teška Kronova bolest) u oko 59% ukupne populacije iz ispitivanja.

Početkom 6. nedelje, od pacijenata koji su postigli klinički odgovor (definisan kao smanjenje ≥ 70 bodova za CDAI u odnosu na početak ispitivanja) i uzimali kortikosteroide tražilo se da počnu postepeno smanjivati dozu kortikosteroida. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata sa kliničkom remisijom (CDAI bodovi ≤ 150) u 52. nedelji. Sekundarni parametri praćenja bili su udeo pacijenata sa poboljšanim kliničkim odgovorom (smanjenje od ≥ 100 bodova za CDAI u odnosu na početak ispitivanja) u 52. nedelji, udeo pacijenata sa remisijom bez kortikosteroida (pacijenti koji su uzimali peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja, prekinuli uzimanje kortikosteroida i bili u kliničkoj remisiji) u 52. nedelji, odnosno udeo pacijenata bez prethodnog lečenja antagonistima TNF-alfa koji su postigli kliničku remisiju (CDAI ≤ 150) u 52. nedelji.

Tabela 8 prikazuje procenjene rezultate primarnih i sekundarnih parametara praćenja.

Tabela 8. Rezultati efikasnosti u ispitivanju VISIBLE 2 u 52. nedelji

Parametar praćenja *	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg svake 2 nedelje n = 275	Procena [‡] razlike lečenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo	P-vrednost [‡]
Klinička remisija [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	P = 0,008
Poboljšani klinički odgovor [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	P = 0,167 (NZ)
Remisija bez kortikosteroida ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	P = 0,002 ^{††}
Klinička remisija kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	P = 0,591 ^{††}

* Parametri praćenja predstavljeni su redosledom obavljanja testiranja fiksnog redosleda za kontrolu greške tipa 1 od 5%

[†]Placebo grupa uključuje ispitanike koji su intravenski primili vedolizumab u 0. i 2. nedelji, i bili randomizovani za primanje placeba od 6. do 52. nedelje

[‡] Procena razlike lečenja i p-vrijednost za sve parametre praćenja zasniva se na metodi *Cochrane-Mantel-Haenszel*

[§]Klinička remisija: rezultat CDAI ≤ 150 u 52. nedelji

[#] Poboljšani klinički odgovor: smanjenje od ≥ 100 bodova za rezultat CDAI u odnosu na početak ispitivanja (0. nedelja), u 52. nedelji

^{**}Remisija bez kortikosteroida: Pacijenti koji su uzimali peroralne kortikosteroide na početku, ali su ih prestali uzimati, i bili u kliničkoj remisiji u 52. nedelji. Broj pacijenata koji su uzimali oralne kortikosteroide na početku je iznosio n = 44 za placebo i n = 95 za supkutano primenjeni vedolizumab

^{††} Klinička remisija: (CDAI rezultat ≤ 150 u 52. nedelji) kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa (n = 63 placebo; n = 107 supkutani vedolizumab)

^{††} nominalna p-vrijednost

NZ = nije značajno (2-strana p-vrijednost > 0,05)

Primarni i sekundarni parametri praćenja analizirani su u podgrupama pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa (42%; n = 170), pacijenata kod kojih je prethodna terapija antagonistima TNF-alfa bila neuspešna (51%; n = 210), i pacijenata koji su bili izloženi prethodnoj terapiji antagonistima TNF-alfa, ali nisu imali neuspeh terapije (7%; n = 29). Rezultati za ispitivane pacijente lečene placebom i vedolizumabom za supkutano primenu u ovim podgrupama prikazani su u Tabelama 9 i 10.

Tabela 9. Rezultati efikasnosti u 52. nedelji ispitivanja VISIBLE 2 kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa

Parametar praćenja	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg svake 2 nedelje n = 107	Razlika lečenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo
Klinička remisija	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Poboljšani klinički odgovor	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Remisija bez kortikosteroida ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

^{**} Broj pacijenata koji prethodno nisu lečeni antagonistima TNF-alfa koji koriste peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 22 za placebo grupu i n = 39 za grupu pacijenata koji su supkutano primili vedolizumab

Tabela 10. Rezultati efikasnosti u 52. nedelji ispitivanja VISIBLE 2 kod pacijenata sa neuspešnom terapijom antagonistima TNF-alfa

Parametar praćenja	Vedolizumab s.c. 108 mg svakih 8 nedelja		Razlika lečenja (95% CI) Vedolizumab s.c. u odnosu na placebo
	Placebo n = 59	n = 151	
Klinička remisija	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Poboljšani klinički odgovor	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Remisija bez kortikosteroida **	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

** Broj pacijenata s neuspehom u prethodnom lečenju antagonistima TNF α koji koriste peroralne kortikosteroide na početku ispitivanja iznosio je n = 20 za placebo grupu i n = 52 za grupu pacijenata koji su supkutano primali vedolizumab

Kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQOL) procenjen je Upitnikom o zapaljenskoj bolesti creva (IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest i upitnikom EQ-5D (uključujući EQ-5D VAS), koji je opšte merilo. Radna produktivnost procenjena je pomoću upitnika WPAI-CD. Pacijenti lečeni supkutano primenjenim vedolizumabom zadržali su poboljšanje u bodovima za IBDQ, EQ-5D i WPAI-CD u 52. nedelji u većoj meri nego pacijenti koji su primali placebo.

Pacijenti koji su dovršili ispitivanje VISIBLE 2 mogli su se uključiti u otvoreni nastavak ispitivanja, koji je u tokom, za procenu dugoročne bezbednosti i efikasnosti lečenja supkutano primenjenim vedolizumabom kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću.

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 odeljak 4.2. za informacije o primeni kod dece).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

Kod pacijenata koji su intravenski primili 300 mg vedolizumaba kroz 30-minutnu intravensku infuziju u nultoj i drugoj nedelji, srednja vrednost najniže koncentracije u serumu u 6. nedelji bila je 27,9 mikrograma/mL (SD $\pm$ 15,51) kod ulceroznog kolitisa i 26,8 mikrograma/mL (SD $\pm$ 17,45) kod Kronove bolesti. U ispitivanju intravenske primene vedolizumaba, počevši od 6. nedelje, pacijenti su intravenski primali 300 mg vedolizumaba svakih 8 ili 4 nedelje. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom, srednja vrednost najmanje koncentracije u serumu u stanju ravnoteže bila je 11,2 mikrograma/mL (SD $\pm$ 7,24) odnosno 38,3 mikrograma/mL (SD $\pm$ 24,43). Kod pacijenata sa Kronovom bolešću, srednja vrednost najmanje koncentracije u serumu u stanju ravnoteže bila je 13,0 mikrograma/mL (SD $\pm$ 9,08) odnosno 34,8 mikrograma/mL (SD $\pm$ 22,55).

U ispitivanjima kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom ili Kronovom bolešću koji primaju supkutani vedolizumab, sa početkom u 6. nedelji, pacijenti su supkutano primali 108 mg vedolizumaba svake 2 nedelje. Najmanje vrednosti srednjih vrednosti koncentracija u serumu u ravnotežnom stanju iznosile su 35,8 mikrograma/mL (SD $\pm$ 15,2) kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom i 31,4 mikrograma/mL (SD $\pm$ 14,7) kod pacijenata sa Kronovom bolešću. Bioraspoloživost vedolizumaba nakon primene jedne supkutane doze od 108 mg u odnosu na jednu intravensku dozu bila je oko 75%. Medijana vremena za dostizanje maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) bila je 7 dana (raspon od 3 do 14 dana), a srednja maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) bila je 15,4 mikrograma/mL (SD $\pm$ 3,2).

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 u dozi od 450 mg primenjen intravenski nije detektovan u cerebrospinalnoj tečnosti zdravih ispitanika.

Eliminacija

Analize populacione farmakokinetike ukazuju da vedolizumab ima ukupni klirens od približno 0,169 L/dan i poluvreme eliminacije u serumu od 24 dana. Tačan put eliminacije vedolizumaba nije poznat. Populacione farmakokinetičke analize ukazuju da, iako male vrednosti albumina, povećana telesna masa i prethodno lečenje lekovima protiv TNF mogu povećati klirens vedolizumaba, opseg njihovog uticaja se ne smatra klinički značajnom.

Linearnost

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

Posebne grupe pacijenata

Starosna dob 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 funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku vedolizumaba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni iz konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala 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 ekspimiraju 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. S 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. Male 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat
Natrijum-citrat, dihidrat
L-histidin
L-histidin-hidrohlorid
L-arginin-hidrohlorid
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

24 meseca

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2-8 °C). Napunjeni injekcioni špric čuvati u originalnom pakovanju rad zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Po potrebi se napunjeni injekcioni špric može ostaviti izvan frižidera u svom originalnom pakovanju na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 7 dana. Nemojte koristiti napunjeni injekcioni špric koji stoji izvan frižidera duže od 7 dana.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je stakleni (staklo tip I) špric zapremine 1 mL koji sadrži 0,68 mL rastvora za injekciju, sa fiksno pričvršćenom iglom tankih zidova dužine 1,27 cm, od 27 G. Špric ima gumeni poklopac igle, umetnut u plastični okvir, kao i gumeni čep.

Napunjeni injekcioni špric vedolizumaba za supkutanu primenu je jednodozni špric za jednokratnu primenu leka ručnim ubrizgavanjem. Svaki napunjeni špric opremljen je sigurnosnim sklopom koji se aktivira kako bi se zaštita izvukla i blokirala preko igle kad se završi ubrizgavanje.

Entyvio, 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 108 mg/0,68 mL

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjen injekcioni špric (1 x 108 mg/0,68 mL) i Uputstvo za lek.

Entyvio, 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 x 108 mg/0,68 mL

Spoljašnje pakovanje je višestruko pakovanje koje se sastoji od složive kartonske kutije u kojoj se nalazi 2 napunjena injekciona šprica (2 x 108 mg/0,68 mL) i Uputstvo za lek.

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

Uputstvo za upotrebu

Nakon sto napunjeni injekcioni špric izvadite ih frižidera, pričekajte 30 minuta pre primene injekcije kako bi rastvor dostigao sobnu temperaturu.

Nemojte napunjeni injekcioni špric izlagati direktnoj sunčevoj svetlosti.

Ne zamrzavati.

Pre primene vizuelno pregledajte rastvor kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica promenu boje. Rastvor treba da bude bezbojan do žut. Nemojte koristiti napunjeni injekcioni špric ako su vidljive čestice ili promena boje.

Svaki napunjeni injekcioni špric namenjen je samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO KONSTANZ, NEMAČKA, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Milutina Milankovića 11a, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Entyvio, 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x 108 mg/0,68 mL:
515-01-03898-20-002

Entyvio, 108 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2 x 108 mg/0,68 mL:
515-01-03899-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.