

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg.

Po rekonstituci jeden ml obsahuje vedolizumabum 60 mg.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG₁ protilátka, která se váže na humánní integrin $\alpha_4\beta_7$ a je produkována CHO buňkami (buňky vaječníku čínského křečívka) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ulcerózní kolitida

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

Crohnova choroba

Přípravek Entyvio je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Entyvio musí být zahájena a vedena pod dozorem specializovaných zdravotnických pracovníků se zkušenostmi s diagnózou a léčbou ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Pacienti musí obdržet příbalovou informaci a Informační kartu pacienta.

Dávkování

Ulcerózní kolitida

Doporučený režim dávkování přípravku Entyvio je 300 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu nula, dva a šest, a dále pak každých osm týdnů.

Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 10 (viz bod 5.1), je zapotřebí léčbu u pacientů s ulcerózní kolitidou ukončit.

Někteří pacienti, u nichž došlo k poklesu odpovědi, mohou mít prospěch ze zvýšení frekvence podávání přípravku Entyvio 300 mg na každé čtyři týdny.

V souladu se standardem péče lze u pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem Entyvio, snížit dávku kortikosteroidů a/nebo je vysadit.

Opakovaná léčba

Pokud bude léčba přerušena a bude zapotřebí léčbu přípravkem Entyvio obnovit, je možné zvážit podávání každé čtyři týdny (viz bod 5.1). V klinických studiích dosáhlo období přerušeni léčby až jednoho roku. Během opakované léčby vedolizumabem bylo znovu dosaženo účinnosti bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo účinků spojených s infuzí (viz bod 4.8).

Crohnova choroba

Doporučený režim dávkování přípravku Entyvio je 300 mg podávaných intravenózní infuzí v týdnu nula, dva a šest, a dále pak každých osm týdnů.

Pacienti s Crohnovou chorobou, u nichž nedošlo k odpovědi na léčbu, mohou mít prospěch z dávky přípravku Entyvio v týdnu 10 (viz bod 4.4). U pacientů, kteří na léčbu reagují, se má v léčbě pokračovat od týdne 14 každých osm týdnů. Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 14 (viz bod 5.1), léčba pacientů s Crohnovou chorobou se má ukončit.

Někteří pacienti, u nichž došlo k poklesu odpovědi, mohou mít prospěch ze zvýšení frekvence podávání přípravku Entyvio 300 mg na každé čtyři týdny.

V souladu se standardem péče lze u pacientů, kteří reagovali na léčbu přípravkem Entyvio, snížit dávku kortikosteroidů a/nebo je vysadit.

Opakovaná léčba

Pokud bude léčba přerušena a bude zapotřebí léčbu přípravkem Entyvio obnovit, je možné zvážit podávání každé čtyři týdny (viz bod 5.1). V klinických studiích dosáhlo období přerušeni léčby až jednoho roku. Během opakované léčby vedolizumabem bylo znovu dosaženo účinnosti bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo účinků spojených s infuzí (viz bod 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů se úprava dávkování nevyžaduje. Farmakokinetické analýzy populace neprokázaly žádný vliv věku (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Přípravek Entyvio nebyl u těchto populací pacientů studován. Nelze uvést žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vedolizumabu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Entyvio je určen pouze k intravenóznímu podání. Před intravenózním podáním je zapotřebí jej rekonstituovat a dále naředit.

Přípravek Entyvio se podává jako intravenózní infuze po dobu 30 minut. Pacienty je třeba sledovat během infuze a po ní (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní závažné infekce, jako jsou tuberkulóza (TBC), sepse, cytomegalovirus, listerióza, a oportunní infekce, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vedolizumab musí být podáván ve zdravotnických zařízeních s vybavením pro řešení akutních hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe, pokud k nim dojde. Při podávání vedolizumabu musí být k dispozici k okamžitému použití vhodné vybavení pro sledování a lékařskou podporu. Všechny pacienty je třeba během každé infuze nepřetržitě sledovat. U prvních dvou infuzí je zapotřebí je také sledovat přibližně 2 hodiny po ukončení infuze s ohledem na známky a příznaky akutních hypersenzitivních reakcí. U všech následných infuzí je nutné pacienty sledovat přibližně 1 hodinu po dokončení infuze.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR) a hypersenzitivní reakce, kdy většina z nich byla mírná až středně těžká (viz bod 4.8).

Pokud se vyskytne těžká IRR, anafylaktická reakce nebo jiný závažný účinek, podání přípravku Entyvio se musí okamžitě ukončit a musí být zahájena vhodná léčba (např. epinefrin a antihistaminika) (viz bod 4.3).

Pokud se vyskytne mírná až středně těžká IRR, lze zpomalit rychlost infuze, nebo infuzi přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Jakmile mírná nebo středně těžká IRR ustoupí, pokračujte v infuzi. U pacientů s mírnou až středně těžkou IRR na vedolizumab v anamnéze lékaři musí zvážit premedikaci (např. antihistaminikem, hydrokortizonem a/nebo paracetamolem) před další infuzí, aby se minimalizovala její rizika (viz bod 4.8).

Infekce

Vedolizumab je antagonist integrinu selektivně působící ve střevě bez identifikované systémové imunosupresivní aktivity (viz bod 5.1).

Je nutné, aby lékaři vzali na vědomí potenciální zvýšené riziko oportunních infekcí nebo infekcí, pro něž je střevo ochrannou bariérou (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Entyvio nesmí být zahájena u pacientů s aktivními, závažnými infekcemi, dokud nebudou infekce pod kontrolou, a lékaři musí zvážit přerušování léčby u pacientů, u nichž se rozvine závažná infekce během chronické léčby přípravkem Entyvio. Při zvažování použití vedolizumabu u pacientů s kontrolovanou chronickou závažnou infekcí nebo s opakovaným výskytem závažných infekcí v anamnéze je nutné postupovat opatrně. Pacienty je třeba pečlivě sledovat před léčbou, během ní a po léčbě s ohledem na infekce. Přípravek Entyvio je kontraindikován u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). Před zahájením léčby vedolizumabem musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu podle místní praxe. Pokud bude diagnostikována latentní tuberkulóza, musí se zahájit vhodná léčba spolu s antituberkulózní léčbou v

souladu s místními doporučeními předtím, než bude zahájeno podávání vedolizumabu. U pacientů, u kterých bude tuberkulóza diagnostikována během probíhající léčby vedolizumabem, je zapotřebí léčbu vedolizumabem přerušit, dokud se infekce tuberkulózou nevyлéčí.

Někteří antagonisté integrinu a některé systémové imunopresivní látky jsou spojovány s progresivní multifokální leukoencefalopatií (PML), což je vzácná a často smrtelná oportunní infekce způsobená JC virem (John Cunningham virus, JCV). Vedolizumab vyvolává specifický imunopresivní účinek ve střevě tím, že se váže na integrin $\alpha_4\beta_7$ exprimovaný na lymfocyty, pocházející z lymfatických folikulů ve střevě. Přestože u zdravých subjektů nebyl zaznamenán žádný systémový imunopresivní účinek, účinky na funkci systémového imunitního systému u pacientů se zánětlivým onemocněním střev nejsou známy.

Zdravotníci mají sledovat pacienty užívající vedolizumab pro případ jakéhokoli nového výskytu nebo zhoršení neurologických známek či příznaků, jak jsou uvedeny v edukačních materiálech pro lékaře, a zvážit doporučení k neurologickému vyšetření, pokud se vyskytnou. Pacient musí obdržet Informační kartu pacienta (viz bod 4.2). Pokud vznikne podezření na PML, léčba vedolizumabem se musí přerušit; pokud se potvrdí, léčba se musí trvale zastavit.

Maligní nádorová onemocnění

Riziko maligních nádorových onemocnění se u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou zvyšuje. Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko maligních nádorových onemocnění (viz bod 4.8.).

Předchozí a souběžné používání biologických přípravků

Pro pacienty dříve léčené natalizumabem nebo rituximabem nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií s vedolizumabem. Při zvažování použití přípravku Entyvio u těchto pacientů je zapotřebí opatrnost.

Pacienti, kteří již byli vystaveni dříve účinkům natalizumabu, mají čekat minimálně 12 týdnů do zahájení terapie přípravkem Entyvio, pokud nebude dle klinického stavu pacienta rozhodnuto jinak.

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o souběžném používání vedolizumabu s biologickými imunopresivy. Proto se používání přípravku Entyvio u takových pacientů nedoporučuje.

Živé a perorální vakcíny

V placebem kontrolované studii se zdravými dobrovolníky jednorázová dávka 750 mg vedolizumabu snížila úroveň ochranné imunity proti viru hepatitidy B u pacientů, kteří byli intramuskulárně očkováni třemi dávkami rekombinantního povrchového antigenu proti hepatitidě B. Pacienti vystaveni působení vedolizumabu měli nižší míry sérokonverze po podání neživé, perorální vakcíny proti choleře. Dopad na jiné perorální a nasální vakcíny není znám. Doporučuje se, aby před zahájením léčby přípravkem Entyvio všichni pacienti měli aktuální všechna očkování ve shodě se současnými imunizačními doporučeními. Pacienti podstupující léčbu vedolizumabem mohou pokračovat v očkování neživými vakcínami. O sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů užívajících vedolizumab nejsou k dispozici žádné údaje. Očkování vakcínou proti chřipce se má provádět injekčním podáním ve shodě s rutinní klinickou praxí. Ostatní živé vakcíny lze podávat souběžně s vedolizumabem pouze v případě, že přínosy jasně převažují nad riziky.

Indukce remise Crohnovy choroby

Indukce remise Crohnovy choroby může u některých pacientů trvat až 14 týdnů. Důvody tohoto jevu nejsou plně známy a je možné, že souvisí s mechanismem účinku. Je zapotřebí toto vzít v úvahu zvláště u pacientů se závažným aktivním onemocněním ve výchozím stavu, kteří dosud neužívali antagonisty TNF α (viz rovněž bod 5.1.).

Výzkumné analýzy podskupin z klinických hodnocení u Crohnovy choroby naznačily, že vedolizumab podávaný pacientům bez souběžné léčby kortikosteroidy může být méně účinný v indukci remise Crohnovy choroby než u pacientů, kteří již užívají souběžně kortikosteroidy (bez ohledu na použití souběžně podávaných imunomodulátorů, viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vedolizumab byl studován u dospělých pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, jimž byly souběžně podávány kortikosteroidy, imunomodulátory (azathioprin, 6-merkaptopurin a methotrexát) a aminosalicyláty. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že společné podávání takových přípravků nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku vedolizumabu. Účinek vedolizumabu na farmakokinetiku běžně společně podávaných léčivých látek nebyl studován.

Vakcinace

Živé vakcíny, zejména perorální živé vakcíny, je nutno s přípravkem Entyvio používat s opatrností (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat adekvátní antikoncepci k zabránění početí a pokračovat v jejím užívání nejméně 18 týdnů od poslední léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání vedolizumabu těhotným ženám jsou omezené.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Entyvio v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud přínos jeho podávání jasně nepřeváží nad potenciálním rizikem pro matku i plod.

Kojení

Vedolizumab byl zjištěn v mateřském mléce. Účinek vedolizumabu na kojence není znám. Při použití vedolizumabu u kojících žen je třeba vzít v úvahu přínos léčby pro matku a potenciální rizika pro kojence.

Fertilita

Údaje o účincích vedolizumabu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky na fertilitu mužů a žen nebyly formálně vyhodnocovány ve studiích se zvířaty (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Entyvio má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože u malého počtu pacientů byly hlášeny závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, chřipka a sinusitida), bolest hlavy, nauzea, pyrexie, únava, kašel, artralgie.

U pacientů léčených vedolizumabem byly také hlášeny reakce v místě injekce (s příznaky, jako jsou dyspnoe, bronchospasmus, urtikárie, zrudnutí, vyrážka, zvýšený krevní tlak a zvýšení srdeční frekvence).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na údajích získaných z klinických studií a ze sledování po uvedení přípravku na trh a jsou zobrazeny podle tříd orgánových systémů. V rámci tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny pod nadpisy následujících kategorií frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek(y)
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Bronchitida, gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, sinusitida, faryngitida
	Méně časté	Infekce dýchacích cest, vulvovaginální kandidóza, perorální kandidóza, herpes zoster
	Velmi vzácné	Pneumonie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestézie
Poruchy oka	Velmi vzácné	Rozmazané vidění
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Orofaryngeální bolest, ucpaný nos, kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	Anální absces, anální fisura, nauzea, dyspepsie, zácpa, abdominální distenze, flatulence, hemoroidy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, pruritus, ekzém, erytém, noční pocení, akné
	Méně časté	Folikulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Svalové spazmy, bolest zad, svalová slabost, únava, bolest v končetinách
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie
	Méně časté	Reakce v místě infuze (včetně: bolesti v místě infuze a podráždění v místě infuze), reakce související s infuzí, zimnice, pocit chladu

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

V kontrolovaných studiích GEMINI I a II zaznamenalo nežádoucí účinek definovaný zkoušejícím jako reakce související s infuzí (IRR) (viz bod 4.4) 4 % pacientů užívajících vedolizumab a 3 % pacientů užívajících placebo. Žádný jednotlivý preferovaný termín hlášený jako IRR se nevyskytl v míře

překračující 1 %. Většina IRR měla mírnou nebo střední intenzitu a < 1% vedlo k ukončení léčby během studie. Pozorované IRR se obecně vyřešily s nulovým či minimálním zásahem po infuzi. Většina účinků souvisejících s infuzí se vyskytla během prvních 2 hodin. Z pacientů, kteří zaznamenali reakce související s infuzí, měli pacienti s vedolizumabem více reakcí souvisejících s infuzí během prvních 2 hodin v porovnání s pacienty na placebo, kteří zaznamenali reakce související s infuzí. Většina reakcí souvisejících s infuzí nebyla závažná a vyskytovala se během infuze nebo během první hodiny po dokončení infuze.

Jeden závažný nežádoucí účinek IRR byl hlášen u pacienta s Crohnovou chorobou během druhé infuze (hlášenými příznaky byly dyspnoe, bronchospasmus, urtikárie, zrudnutí, vyrážka, zvýšený krevní tlak a zvýšení srdeční frekvence) a byl úspěšně vyřešen ukončením infuze, léčbou antihistaminiky a intravenózním hydrokortizonem. U pacientů, kteří užívali vedolizumab v týdnech 0 a 2 následovaných placebem, nebylo pozorováno žádné zvýšení míry výskytu IRR po opakované léčbě vedolizumabem po ztrátě odpovědi.

Infekce

V kontrolovaných studiích GEMINI I a II byla míra výskytu infekcí 0,85 na pacientorok u pacientů užívajících vedolizumab a 0,70 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Infekce primárně zahrnují nasofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích, sinusitidu a infekce močových cest. Většina pacientů po vyléčení infekce pokračovala v užívání vedolizumabu.

V kontrolovaných studiích GEMINI I a II byla míra výskytu závažných infekcí 0,07 na pacientorok u pacientů užívajících vedolizumab a 0,06 na pacientorok u pacientů užívajících placebo. Během doby nedošlo k žádnému významnému zvýšení míry výskytu závažných infekcí.

V kontrolovaných a odslepených studiích u dospělých s vedolizumabem byly hlášeny závažné infekce, které zahrnují tuberkulózu, sepse (některé fatální), salmonelovou sepsi, listeriovou meningitidu a cytomegalovirovou kolitidu.

Malignita

Celkově výsledky z klinického programu do dnešního dne nenaznačují zvýšené riziko malignity při léčbě vedolizumabem, avšak počet malignit byl malý a dlouhodobá expozice byla omezená. Dlouhodobá hodnocení bezpečnosti probíhají.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly podávány dávky až do 10 mg/kg (přibližně 2,5násobek doporučené dávky). V klinických hodnoceních nebyla pozorována žádná toxicita omezující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA33.

Mechanismus účinku

Vedolizumab je imunosupresivní biologický přípravek se selektivním účinkem ve střevě. Je to humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže na integrin $\alpha_4\beta_7$, který je preferenčně exprimován na pomocných T lymfocytech, které pocházejí z lymfatických střevních folikulů. Tím, že se vedolizumab váže k $\alpha_4\beta_7$ exprimovaným na určité lymfocyty, blokuje interakci těchto buněk s mukosální adresinovou buněčnou adhezní molekulou-1 (MAdCAM-1), ale ne s vaskulární buněčnou adhezní molekulou -1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je hlavně exprimována na střevní endoteliální buňky a hraje kritickou úlohu při homingu T lymfocytů do tkání v gastrointestinálním traktu. Vedolizumab se neváže na integriny $\alpha_4\beta_1$ a $\alpha_E\beta_7$ ani neblokuje jejich funkci.

Integrin $\alpha_4\beta_7$ je exprimován na diskrétní podmožinu paměťových pomocných T lymfocytů, které preferenčně migrují do gastrointestinálního (GI) traktu a způsobují zánět, který je příznačný pro ulcerózní kolitidu a Crohnovu chorobu, přičemž obě jsou chronická, zánětlivá, imunologicky zprostředkovaná onemocnění GI traktu. Vedolizumab snižuje gastrointestinální zánět u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Inhibice interakce $\alpha_4\beta_7$ a MAdCAM-1 působením vedolizumabu brání transmigraci paměťových pomocných T lymfocytů při homingu ve střevech přes vaskulární endotel do parenchymatózní tkáně u nehumánních primátů a indukovala reverzibilní trojnásobné zvýšení těchto buněk v periferní krvi. Myší prekurzor vedolizumabu zmírnil gastrointestinální zánět u tamarinů pinčích s kolitidou, kteří sloužili jako model ulcerózní kolitidy.

U zdravých subjektů, pacientů s ulcerózní kolitidou nebo pacientů s Crohnovou chorobou vedolizumab nezvyšuje koncentraci neutrofilů, bazofilů, eosinofilů, B-pomocných a cytotoxických T lymfocytů, celkový počet paměťových pomocných T lymfocytů, monocytů nebo NK buněk v periferní krvi bez toho, že by byla pozorována leukocytóza.

Vedolizumab neovlivňoval kontrolu procesu imunity a zánětu centrální nervové soustavy u experimentální autoimunitní encefalomyelitidy u nehumánních primátů, kteří slouží jako model roztroušené sklerózy. Vedolizumab neovlivňoval imunitní odpovědi na na expozici antigenu v dermis a ve svalech (viz bod 4.4). Naproti tomu vedolizumab inhiboval imunitní odpověď na gastrointestinální expozici antigenu u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.4).

Imunogenita

Během léčby vedolizumabem se mohou vytvořit protilátky proti vedolizumabu, z nichž většina je neutralizujících. Tvorba protilátek proti vedolizumabu souvisí se zvýšenou clearance vedolizumabu a nižší mírou klinické remise.

Reakce související s infuzí jsou hlášeny po infuzi vedolizumabu u pacientů s protilátkami proti vedolizumabu.

Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních s vedolizumabem v rozmezí dávek od 2 do 10 mg/kg byla u pacientů pozorována > 95% saturace receptorů $\alpha_4\beta_7$ na podtypech cirkulujících lymfocytů zapojených do imunitního dohledu ve střevě.

Vedolizumab neovlivňoval přenášení $CD4^+$ a $CD8^+$ do CNS, jak o tom svědčí nedostatek změn v poměru $CD4^+/CD8^+$ v mozkomíšním moku u zdravých dobrovolníků u člověka před podáním

vedolizumabu a po něm. Tyto údaje jsou ve shodě s výzkumy u nehumánních primátů, které nezjistily účinky na imunitní kontrolu v CNS.

Klinická účinnost

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost vedolizumabu pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým dílčím skóre ≥ 2) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52 (GEMINI I). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně jednu konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo infliximabu jako antagonisty TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pro vyhodnocení cílových parametrů v týdnu 6 bylo randomizováno 374 pacientů dvojitě zaslepeným způsobem (3:2) a tito dostali vedolizumab 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s klinickou odpovědí (definovaná jako snížení úplného skóre Mayo o ≥ 3 body a ≥ 30 % vůči výchozímu stavu s doprovodným snížením dílčího skóre rektálního krvácení o ≥ 1 bod nebo s absolutní hodnotou dílčího skóre rektálního krvácení ≤ 1 bod) v týdnu 6. Tabulka 2 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 2. Výsledky účinnosti GEMINI I v týdnu 6

Cílový parametr	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinická odpověď	26 %	47 %*
Klinická remise [§]	5 %	17 % [†]
Hojení sliznic [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinická remise: Úplné skóre Mayo ≤ 2 body a žádné jednotlivé dílčí skóre > 1 bod

[¶]Hojení sliznic: Endoskopické dílčí skóre Mayo ≤ 1 bod

Příznivý účinek vedolizumabu na klinickou odezvu, remisi a hojení sliznic byl pozorován jak u pacientů bez předchozí expozice antagonistům TNF α , tak i u pacientů, kteří byli v předchozí léčbě antagonisty TNF α neúspěšní.

V GEMINI I užívaly vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 dvě kohorty pacientů: v 1. kohortě byli pacienti randomizováni dvojitě zaslepeně tak, aby užívali vedolizumab 300 mg nebo placebo, a ve 2. kohortě byli pacienti léčeni v otevřené studii vedolizumabem 300 mg. Pro vyhodnocení účinnosti v týdnu 52 bylo 373 pacientů z 1. a 2. kohorty, kteří užívali vedolizumab a dosáhli klinické odpovědi v týdnu 6, randomizováno v dvojitě zaslepení (1:1:1) do jednoho z následujících režimů počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých osm týdnů, vedolizumab 300 mg každé čtyři týdny, nebo placebo každé čtyři týdny. Na počátku týdne 6 byli pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi a užívali kortikosteroidy, požádáni, aby přešli na režim snižování dávky kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 52. Tabulka 3 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 3. Výsledky účinnosti GEMINI I v týdnu 52

Cílový parametr	Placebo n = 126*	Vedolizumab	
		každých 8 týdnů n = 122	Vedolizumab každé 4 týdny n = 125
Klinická remise	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Trvalá klinická odpověď ^{††}	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Hojení sliznic	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Trvalá klinická remise [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinická remise bez kortikosteroidů [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Skupina na placebo zahrnuje ty pacienty, kteří užívali vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 a byli randomizováni na placebo od týdne 6 do týdne 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

^{††}Trvalá klinická odpověď: Klinická odpověď v týdnech 6 a 52

[#]Trvalá klinická remise: Klinická remise v týdnech 6 a 52

^{*}Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívatí perorální kortikosteroidy na výchozí návštěvě, kteří začali vysazovat kortikosteroidy počátkem týdne 6 a u nichž nastala klinická remise v týdnu 52. Počty pacientů byly n=72 pro placebo, n=70 pro vedolizumab každých osm týdnů a n=73 pro vedolizumab každé čtyři týdny.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. Přibližně jedna třetina pacientů byla v předchozí terapii antagonistou TNF α neúspěšná. Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 37 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 35 % užívajících vedolizumab každé čtyři týdny a 5 % užívajících placebo. U populace předtím neúspěšně léčené antagonistou TNF α užívající vedolizumab každých osm týdnů, vedolizumab každé čtyři týdny a placebo bylo pozorováno zlepšení trvalé klinické odpovědi (47 %, resp. 43 %, resp. 16 %), hojení sliznic (42 %, resp. 48 %, resp. 8 %), trvalá klinická remise (21 %, resp. 13 %, resp. 3 %) a klinická remise bez kortikosteroidů (23 %, resp. 32 %, resp. 4 %).

Pacienti, u nichž se v týdnu 6 neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé čtyři týdny. Klinické odpovědi využívající částečná skóre Mayo bylo dosaženo v týdnu 10 a týdnu 14 u větších podílů pacientů užívajících vedolizumab (32 %, resp. 39 %) v porovnání s pacienty užívajícími placebo (15 %, resp. 21 %).

Pacienti, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu vedolizumabem při léčbě každých osm týdnů, mohli vstoupit do odslepené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé čtyři týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise u 25 % pacientů v týdnu 28 a týdnu 52.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi po používání vedolizumabu v týdnu 0 a 2, a následně byli randomizováni k léčbě placebem (týden 6 až 52) a došlo u nich ke ztrátě odpovědi na léčbu, mohli vstoupit do odslepené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé čtyři týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 45 % případů během 28 týdnů a ve 36 % případů do 52 týdnů.

V této odslepené prodlužovací studii byly prokázány přínosy léčby vedolizumabem vyhodnocené na základě částečného skóre Mayo, klinické remise a klinické odpovědi po dobu až 196 týdnů.

Kvalita života ve vztahu ke zdraví (HRQOL) byla hodnocena pomocí dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ), což je specifický instrument pro dané onemocnění, a dotazníků SF-36 a EQ-5D, které jsou obecnými nástroji. Explorační analýza ukázala klinicky významná zlepšení, která byla pozorována ve skupinách s vedolizumabem, a zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo v týdnu 6 a týdnu 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, ve všech dílčích škálách IBDQ (střešní symptomy, systémová funkce, emocionální funkce a společenská funkce) a ve všech dílčích škálách SF-36, včetně souhrnu tělesných složek (PCS) a souhrnu mentálních složek (MCS).

Crohnova choroba

Účinnost a bezpečnost vedolizumabu v léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby [CDAI] skóre 220 až 450) byla vyhodnocena ve dvou studiích (GEMINI II a III). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně jednu konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF α (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a antibiotik.

Studie GEMINI II byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52. Pacienti (n=368) byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem (3:2) a užívali dvě dávky vedolizumabu 300 mg nebo placebo v týdnu 0 a týdnu 2. Dvěma primárními cílovými parametry byly podíl pacientů v klinické remisi (definované jako skóre CDAI \leq 150 bodů) v týdnu 6 a podíl pacientů se zvýšenou klinickou odpovědí (definovaná jako \geq 100bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6 (viz Tabulka 4).

GEMINI II obsahovala dvě kohorty pacientů, kteří užívali vedolizumab v týdnech 0 a 2: V 1. kohortě byli pacienti randomizováni dvojitě zaslepeně tak, aby užívali vedolizumab 300 mg nebo placebo, a v 2. kohortě byli pacienti léčeni v otevřené studii vedolizumabem 300 mg. Pro vyhodnocení účinnosti v týdnu 52 bylo 461 pacientů z 1. a 2. kohorty, kteří byli léčeni vedolizumabem a dosáhli klinické odpovědi (definované jako \geq 70bodový pokles skóre CDAI vůči výchozímu stavu) v týdnu 6, randomizováno v dvojitě zaslepení (1:1:1) do jednoho z následujících režimů počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých osm týdnů, vedolizumab 300 mg každé čtyři týdny, nebo placebo každé čtyři týdny. Pacienti vykazující klinickou odpověď v týdnu 6 byli požádáni, aby zahájili snižování dávek kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 52 (viz Tabulka 5).

Studie GEMINI III byla druhá randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která vyhodnocovala účinnost v týdnu 6 a týdnu 10 v dílčí skupině pacientů definovaných jako ti, kteří měli neúspěšnou nejméně jednu konvenční terapii a neúspěšnou léčbu antagonistou TNF α (včetně primárních non-respondérů), a dále v celkové populaci, která rovněž zahrnovala pacienty, u nichž nebyla úspěšná nejméně jedna konvenční terapie a kteří nebyli vystaveni léčbě antagonistou TNF α . Pacienti (n = 416), kteří zahrnovali přibližně 75 % pacientů neúspěšně léčených antagonistou TNF α , byli randomizováni dvojitě zaslepeně (1:1), aby užívali buď vedolizumab 300 mg, nebo placebo v týdnech 0, 2 a 6. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v týdnu 6 v dílčí populaci neúspěšné léčby antagonistou TNF α . Jak je uvedeno v tabulce 4, explorační analýzy ukazují, že byly zaznamenány klinicky významné výsledky, ačkoli primárního cílového parametru nebylo dosaženo.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti v studiích GEMINI II a III v týdnu 6 a týdnu 10

Studie	Placebo	Vedolizumab
Studie GEMINI II		
Klinická remise, týden 6		
Celkem	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
TNF α		
Zvýšená klinická odpověď, týden 6		
Celkem	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
TNF α		
Změna sérového CRP v týdnu 6 vůči výchozímu stavu, medián (μ g/ml)		
Celkem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studie GEMINI III		
Klinická remise, týden 6		
Celkem [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
TNF α		
Klinická remise, týden 10		
Celkem	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
TNF α		
Udržovaná klinická remise ^{#¶}		
Celkem	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
TNF α		
Zvýšená klinická odpověď v týdnu 6		
Celkem [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y)	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)
TNF α [^]		

*p < 0,05

[†]není statisticky významné[‡]sekundární cílový parametr, který se má sledovat jako explorační předem stanoveným postupem pro statistické testování[§]není statisticky významné, další cílové parametry proto nebyly statisticky testovány[¶]n = 157 pro placebo a n = 158 pro vedolizumab[#]Udržovaná klinická remise: klinická remise v týdnech 6 a 10[^]Výzkumný cílový parametr

Tabulka 5. Výsledky účinnosti v GEMINI II v týdnu 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab každé 8 týdny n = 154	Vedolizumab každé 4 týdny n = 154
Klinická remise	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Zvýšená klinická odpověď	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinická remise bez kortikosteroidů [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Trvalá klinická remise [¶]	14 %	21 %	16 %

* Placebo skupina zahrnuje ty pacienty, kteří užívali vedolizumab v týdnu 0 a týdnu 2 a byli randomizováni na užívání placebo od týdne 6 do týdne 52.

[†] p < 0,001

[‡] p < 0,05

[§] Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívací perorální kortikosteroidy při zahájení léčby, kteří vysadili kortikosteroidy počátkem týdne 6 a kteří byli v klinické remisi v týdnu 52. Počty pacientů byly n = 82 pro placebo, n = 82 pro vedolizumab každých osm týdnů a n = 80 pro vedolizumab každé čtyři týdny.

[¶] Trvalá klinická remise: Klinická remise při ≥ 80 % návštěv během studie včetně konečné návštěvy (týden 52)

Výzkumné analýzy prověřovaly účinky souběžně podávaných kortikosteroidů a imunomodulátorů na indukci remise s vedolizumabem. Kombinovaná léčba, nejvýrazněji se souběžně podávanými kortikosteroidy, se ukázala jako účinnější při indukci remise Crohnovy choroby než vedolizumab samotný nebo se souběžně podávanými imunomodulátory, u nichž se ukázal menší rozdíl vůči placebu v míře remise. Míra klinické remise v GEMINI II v týdnu 6 byla 10 % (rozdíl vůči placebu 2 %, 95% CI: -6, 10) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 14 %, 95% CI: -1, 29) při souběžném podávání s kortikosteroidy. V GEMINI III v týdnu 6 a 10 byly příslušné míry klinické remise 18 % (rozdíl vůči placebu 3 %, 95% CI: -7, 13) a 22 % (rozdíl vůči placebu 8 %, 95% CI: -3, 19) při podávání bez kortikosteroidů v porovnání s 20 % (rozdíl vůči placebu 11 %, 95% CI: 2, 20), resp. 35 % (rozdíl vůči placebu 23 %, 95% CI: 12, 33) při souběžném podávání s kortikosteroidy. Tyto účinky byly pozorovány bez ohledu na to, zda byly souběžně podávány imunomodulátory či nikoli.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. V GEMINI II přibližně polovina pacientů absolvovala neúspěšnou terapii antagonistou TNF α . Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 28 % užívajících vedolizumab každých osm týdnů, 27 % užívajících vedolizumab každé 4 týdny a 13 % užívajících placebo. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v 29 %, resp. 38 %, resp. 21 % případů a klinické remise bez kortikosteroidů bylo dosaženo v 24 %, resp. 16 %, resp. 0 % případů.

Pacienti, u nichž se v týdnu 6 v GEMINI II neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé čtyři týdny. Zvýšené klinické odpovědi bylo dosaženo v týdnu 10 a týdnu 14 u větších podílů pacientů užívajících vedolizumab, 16 %, resp. 22 %, v porovnání s pacienty na placebo, 7 %, resp. 12 %. Mezi léčebnými skupinami v těchto časových bodech nebyl žádný klinicky významný rozdíl v klinické remisi. Analýzy klinické remise v týdnu 52 u pacientů, kteří byli non-respondéry v týdnu 6, ale dosáhli odpovědi v týdnu 10 nebo týdnu 14, ukazují, že pacienti s Crohnovou chorobou, kteří jsou non-respondéry, mohou získat prospěch z dávky vedolizumabu v týdnu 10.

Pacienti, u nichž došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu vedolizumabem při léčbě každých osm týdnů v GEMINI II, mohli vstoupit do odslepené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé čtyři týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise u 23 % pacientů v týdnu 28 a u 32 % pacientů v týdnu 52.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi po používání vedolizumabu v týdnu 0 a 2 a následně byli randomizováni k léčbě placebem (týden 6 až 52) a došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, mohli vstoupit do odslepené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé čtyři týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 46 % případů během 28 týdnů a ve 41 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené prodloužené studii byla pozorována klinická remise a klinická odpověď u pacientů po dobu až 196 týdnů.

Explorační analýza ukázala, že byla pozorována klinicky významná zlepšení pro skupiny s vedolizumabem každé čtyři týdny a každých osm týdnů v GEMINI II, kdy zlepšení byla významně větší v porovnání se skupinou na placebo od výchozího stavu do týdne 52 ve skóre EQ-5D a EQ-5D VAS, v celkovém skóre IBDQ a dílčích škálách IBDQ pro střevní symptomy a systémovou funkci.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vedolizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s onemocněním ulcerózní kolitida a Crohnova choroba (pro informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vedolizumabu po jednorázové dávce a po vícenásobných dávkách byla studována u zdravých subjektů a u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou.

U pacientů, jimž bylo podáváno 300 mg vedolizumabu jako 30minutová intravenózní infuze v týdnech 0 a 2, byla průměrná sérová koncentrace v nejnižším bodě křivky v týdnu 6 27,9 mikrogramů/ml (SD± 15,51) u ulcerózní kolitidy a 26,8 mikrogramů/ml (SD ± 17,45) u Crohnovy choroby. Počínaje týdnem 6 pacienti dostávali 300 mg vedolizumabu každých osm nebo čtyři týdny. U pacientů s ulcerózní kolitidou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 11,2 mikrogramů/ml (SD ± 7,24), resp. 38,3 mikrogramů/ml (SD ± 24,43). U pacientů s Crohnovou chorobou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 13,0 mikrogramů/ml (SD ± 9,08), resp. 34,8 mikrogramů/ml (SD ± 22,55).

Distribuce

Farmakokinetické analýzy populace ukazují, že distribuční objem vedolizumabu je přibližně 5 litrů. Vazba vedolizumabu na proteiny krevní plazmy nebyla hodnocena. Vedolizumab je terapeutická monoklonální protilátka a neočekává se, že se bude vázat na proteiny krevní plazmy.

Vedolizumab neprochází hematoencefalickou bariérou po intravenózním podání. Vedolizumab 450 mg podávaný intravenózně nebyl detekován v mozkomíšním moku u zdravých subjektů.

Eliminace

Farmakokinetické analýzy populace ukazují, že vedolizumab má celkovou tělesnou clearance přibližně 0,157 l/den a sérový poločas 25 dnů. Přesná cesta eliminace vedolizumabu není známá. Farmakokinetické analýzy populace naznačují, že zatímco nízká hladina albuminu, vyšší tělesná hmotnost a předchozí léčba anti-TNF léčivými mohou zvýšit clearance vedolizumabu, význam těchto účinků se nepovažuje za klinicky důležitý.

Linearita

Vedolizumab vykazoval lineární farmakokinetiku v sérových koncentracích vyšších než 1 mikrogram/ml.

Zvláštní populace

U pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou podle farmakokinetických analýz populace věk neovlivňuje clearance vedolizumabu. Nebyly prováděny žádné formální studie ohledně účinků poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku vedolizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dlouhodobé studie u zvířat pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu vedolizumabu nebyly provedeny, protože neexistují farmakologicky citlivé modely pro monoklonální protilátky. U farmakologicky citlivých druhů (opice rodu *Cynomolgus*) neexistoval důkaz o celulární hyperplazii nebo systémové imunomodulaci, který by mohl být potenciálně spojován s onkogenezí ve 13- a 26týdenních toxikologických studiích. Navíc nebyly zjištěny žádné účinky vedolizumabu na rychlost proliferace nebo cytotoxicitu humánní nádorové buněčné linie exprimující integrin $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

S vedolizumabem nebyly prováděny žádné specifické studie fertility u zvířat. Ve studii toxicity s opakovanou dávkou u opic *Cynomolgus* nelze učinit žádný definitivní závěr ohledně samčích reprodukčních orgánů. S ohledem na chybějící vazbu vedolizumabu na samčí reprodukční tkáň u opic a mužskou u lidí a nedotčenou samčí plodnost pozorovanou u myši s knockoutem integrinu β_7 se neočekává, že bude vedolizumab ovlivňovat mužskou plodnost.

Podání vedolizumabu březím opicím *Cynomolgus* během většiny gestace nepřineslo žádný důkaz o teratogenitě, prenatalním nebo postnatálním vývoji u kojenců až do věku 6 měsíců. Nízké hladiny (< 300 mikrogramů/l) vedolizumabu byly detekovány post-partum ve 28 dni v mléku u 3 z 11 opic *Cynomolgus* dostávajících 100 mg/kg vedolizumabu podávaných každé 2 týdny a nebyly zjištěny u žádných zvířat, která dostávala 10 mg/kg..

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin-hydrochlorid
Sacharóza
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Stabilita po otevření před použitím naředěného roztoku v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) v infuzním vaku byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 20 °C-25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Kombinovaná stabilita po otevření před použitím přípravku Entyvio v injekční lahvičce a infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) činí celkem 12 hodin při teplotě 20 °C-25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C-8 °C.

Doba uchovávání 24 hodin může zahrnovat až 8 hodin uchovávání rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce při teplotě 2 °C-8 °C a až 12 hodin uchovávání naředěného roztoku v infuzním vaku při teplotě 20 °C-25 °C, avšak po zbytek této doby uchovávání 24 hodin musí být infuzní vak uložen v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce nebo naředěný roztok v infuzním vaku před mrazem.

	Podmínky uchování	
	Chladnička (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce	8 hodin	Neuchovávat ¹
Naředěný roztok v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)	24 hodin ^{2,3}	12 hodin ²

¹ Rekonstituci lze provádět po dobu maximálně 30 minut.

² Předpokladem pro tuto dobu je, že rekonstituovaný roztok je ihned naředěn v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a uchováván pouze v infuzním vaku. Od doby, po kterou může být roztok uchováván v infuzním vaku, je třeba odečíst dobu, po kterou byl rekonstituovaný roztok uchováván v injekční lahvičce.

³ Tato doba může zahrnovat až 12 hodin při teplotě 20 °C–25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce ze skla třídy 1 (20 ml) vybavené pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí chráněnou plastovým uzávěrem.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na rekonstituci a infuzi

1. Při přípravě roztoku Entyvio k intravenózní infuzi použijte aseptický postup.
2. Odstraňte odlamovací uzávěr z injekční lahvičky a otřete ji alkoholovým tampónem. Rekonstituujte vedolizumab za použití 4,8 ml sterilní vody pro injekci při pokojové teplotě (20 °C-25 °C) pomocí injekční stříkačky s jehlou o velikosti 21-25.
3. Zasuňte jehlu do injekční lahvičky středem zátky a nasměrujte proud kapaliny na stěnu injekční lahvičky, aby se zabránilo nadměrnému pění.
4. Jemně protácejte injekční lahvičku nejméně 15 sekund. Neprotřepávejte intenzivně ani neobracejte dnem vzhůru.
5. Nechte injekční lahvičku stát v klidu až 20 minut při pokojové teplotě (20 °C-25 °C), aby mohla proběhnout rekonstituce a usadit se jakákoli pěna; injekční lahvičku lze otáčet a zkontrolovat během této doby, zda došlo k rozpuštění. Pokud se obsah zcela nerozpustí po 20 minutách, nechte dalších 10 minut na rozpuštění.
6. Před naředěním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, jestli v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k nežádoucímu zabarvení. Roztok má být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Rekonstituovaný roztok s necharakteristickým zabarvením nebo obsahující částice nesmí být podán.
7. Po rozpuštění obraťte injekční lahvičku jemně třikrát dnem vzhůru.
8. Ihned natáhněte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio injekční stříkačkou s jehlou o velikosti 21-25.

9. Přidejte 5 ml (300 mg) rekonstituovaného přípravku Entyvio do 250 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a jemně míchejte infuzním vakem (před přidáním přípravku Entyvio se nemusí 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) odebrat z infuzního vaku). Do připraveného infuzního roztoku přípravku nebo intravenózního infuzního setu nepřidávejte jiné léčivé přípravky. Infuzní roztok podávejte po dobu 30 minut (viz bod 4.2).

Po rekonstituci je nutné infuzní roztok použít co nejdříve.
Neuchovávejte žádnou nespotřebovanou část rekonstituovaného roztoku nebo infuzního roztoku pro opakované použití.

Injekční lahvička je pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/923/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.únor 2019
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

