

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje vedolizumabum 108 mg v 0,68 ml.

Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje vedolizumabum 108 mg v 0,68 ml.

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG<sub>1</sub> protilátka, která je produkována buňkami vaječnicku čínského křečička (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až nažloutlý roztok.

## 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 $\alpha$ ), 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 $\alpha$ ), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba 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.

## Dávkování

### *Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba*

Doporučený režim dávkování subkutánně podávaného vedolizumabu jako udržovací léčby po alespoň 2 intravenózních infuzích je 108 mg podávaných subkutánní injekcí každé 2 týdny. První subkutánní dávka se musí podat místo příští plánované intravenózní dávky a poté každé 2 týdny.

Režim intravenózního dávkování je uveden v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Nejsou dostupné dostatečné údaje k určení, zda by pacienti, u nichž dojde k poklesu odpovědi na udržovací léčbu pomocí subkutánně podávaného vedolizumabu, měli prospěch ze zvýšení četnosti podávání.

Nejsou k dispozici údaje týkající se převedení pacientů ze subkutánně podávaného vedolizumabu na intravenózně podávaný vedolizumab během udržovací léčby.

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

### Opakovaná léčba a vynechaná dávka (dávky)

Pokud bude léčba subkutánně podávaným vedolizumabem přerušena nebo pokud pacient vynechá plánovanou dávku (dávky) subkutánně podávaného vedolizumabu, pacientovi se má doporučit, aby si další subkutánní dávku aplikoval co nejdříve, a poté každé 2 týdny. V klinických studiích dosáhlo období přerušeni léčby až 46 týdnů bez zjevného zvýšení nežádoucích účinků nebo reakcí v místě aplikace během obnovy léčby subkutánně podávaným vedolizumabem (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*

Vedolizumab 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

Entyvio injekční roztok (v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru) je určen pouze pro subkutánní podání.

Pokud lékař určí, že je to vhodné, a po řádném proškolení o správné technice podávání subkutánních injekcí, může subkutánní injekci vedolizumabu aplikovat pacient nebo pečující osoba. Souhrnné pokyny týkající se podávání pomocí předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera jsou uvedeny v příslušných příbalových informacích.

Další pokyny týkající se přípravy a zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem jsou uvedeny 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

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivní reakce

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

Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiný závažný účinek, podání vedolizumabu se musí okamžitě ukončit a musí být zahájena vhodná léčba (viz bod 4.3).

#### 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 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 vedolizumabem. 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.

Vedolizumab 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 nevyléčí.

Někteří antagonisté integrinu a některé systémové imunosupresivní 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 imunosupresivní 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 imunosupresivní 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 a zvážit doporučení k neurologickému vyšetření, pokud se vyskytnou. 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 vedolizumabu u těchto pacientů je zapotřebí opatrnost.

Pacienti, kteří již byli vystaveni dříve účinkům natalizumabu, mají čekat minimálně 12 týdnů do zahájení terapie vedolizumabem, pokud nebude dle klinického stavu pacienta rozhodnuto jinak. Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o souběžném používání vedolizumabu s biologickými imunosupresivy. Proto se používání vedolizumabu u takových pacientů nedoporučuje.

## Živé a perorální vakcíny

V placebem kontrolované studii se zdravými dobrovolníky jednorázová dávka 750 mg vedolizumabu nesnížila úroveň ochranné imunity proti viru hepatitidy B u pacientů, kteří byli intramuskulárně očkovaní 3 dávkami rekombinantního povrchového antigenu proti hepatitidě B. Pacienti vystavení 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 vedolizumabem 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 $\alpha$  (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).

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **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 vedolizumabem 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.

V malé prospektivní observační studii činila míra závažných vrozených vad u 99 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených vedolizumabem 7,4 % a u 76 žen s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou léčených jinými biologickými přípravky 5,6 % (upravené relativní riziko (RR) 1,07; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,33; 3,52).

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

Podávání vedolizumabu 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 a nejsou známy ani účinky na tvorbu mateřského mléka. V laktační studii, hodnotící koncentraci vedolizumabu v mateřském mléce kojících žen s aktivní ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, které dostávaly vedolizumab, byla koncentrace vedolizumabu v lidském mateřském mléce přibližně od 0,4 % do 2,2 % hodnot koncentrace vedolizumabu v séru matek zjištěných v minulých studiích. Odhadovaná průměrná denní dávka vedolizumabu přijatá kojencem byla 0,02 mg/kg/den, což je přibližně 21 % průměrné denní dávky podle tělesné hmotnosti matky.

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**

Vedolizumab 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, kterým byl vedolizumab podán subkutánně, nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly, pokud jde o celkový bezpečnostní profil a nežádoucí reakce, v porovnání s bezpečnostním profilem v klinických studiích s intravenózně podávaným vedolizumabem, s výjimkou reakcí v místě aplikace (u subkutánního podání).

#### 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). 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	Pneumonie, infekce vyvolaná <i>Clostridium difficile</i> , bronchitida, gastroenteritida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, sinusitida, faryngitida, herpes zoster
	Méně časté	Infekce dýchacích cest, vulvovaginální kandidóza, orální kandidóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Orofaryngeální bolest, nazální kongesce, kašel
	Není známo	Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy	Časté	Anální absces, anální fisura, nauzea, dyspepsie, zácpa, břišní distenze, flatulence, hemoroidy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, pruritus, ekzém, erytém, noční poty, akné
	Méně časté	Folikulitida

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek(y)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
	Časté	Svalové spazmy, bolest zad, svalová slabost, únava, bolest v končetině
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie, reakce v místě infuze (včetně: bolesti v místě infuze a podráždění v místě infuze), reakce spojená s infuzí, reakce v místě aplikace <sup>#</sup>
	Méně časté	Třesavka, pocit chladu

<sup>#</sup> Pouze subkutánní podání.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Reakce v místě aplikace*

Reakce v místě aplikace (včetně bolesti, edému, erytému a svědění) byly hlášeny u 5,1 % pacientů, kterým byl vedolizumab podán subkutánně (sdružená bezpečnostní analýza). Žádná z nich nevedla k ukončení léčby v rámci studie ani ke změně dávkovacího režimu. Většina reakcí v místě aplikace vymizela během 1-4 dnů. Po subkutánním podání vedolizumabu nebyly hlášeny žádné případy anafylaktické reakce.

#### *Infekce*

V kontrolovaných studiích GEMINI 1 a 2 s intravenózním vedolizumabem 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 1 a 2 s intravenózním vedolizumabem 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 otevřených studiích u dospělých s intravenózním vedolizumabem byly hlášeny závažné infekce, které zahrnují tuberkulózu, sepse (některé fatální), salmonelovou sepsi, listeriovou meningitidu a cytomegalovirovou kolitidu.

V klinických studiích se subkutánně podávaným vedolizumabem byla u pacientů léčených vedolizumabem míra výskytu infekcí 0,26 na pacientorok. Nejčastějšími infekcemi byla nazofaryngitida, infekce horních dýchacích cest, bronchitida a chřipka.

V klinických studiích se subkutánně podávaným vedolizumabem byla u pacientů léčených subkutánním vedolizumabem míra výskytu závažných infekcí 0,02 na pacientorok.

V klinických studiích s intravenózně a subkutánně podávaným vedolizumabem byla míra infekcí u pacientů léčených vedolizumabem s BMI 30 kg/m<sup>2</sup> a více vyšší než u pacientů s BMI nižším než 30 kg/m<sup>2</sup>.

V klinických studiích s intravenózně a subkutánně podávaným vedolizumabem byl hlášen mírně vyšší výskyt závažných infekcí u pacientů léčených vedolizumabem, kteří byli v minulosti vystaveni léčbě antagonisty TNF $\alpha$ , v porovnání s pacienty, kteří doposud léčbě antagonisty TNF $\alpha$  vystaveni nebyli.

## *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 účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních byly intravenózně 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, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG05.

#### 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 adhezí molekulou-1 (MAdCAM-1), ale ne s vaskulární buněčnou adhezí 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 podmnožinu 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 střevě 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 tamarínů 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 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.

### Farmakodynamické účinky

V klinických hodnoceních s intravenózním vedolizumabem v rozmezí dávek od 0,2 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 a bezpečnost

#### *Ulcerózní kolitida – vedolizumab pro intravenózní podání*

Účinnost a bezpečnost intravenózního vedolizumabu pro léčbu dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým dílčím skóre  $\geq 2$ ) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii vyhodnocující cílové parametry účinnosti v týdnu 6 a týdnu 52 (GEMINI 1). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně 1 konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo infliximabu jako antagonisty  $TNF\alpha$  (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 ti 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  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % vůči výchozímu stavu s doprovodným snížením dílčího skóre rektálního krvácení o  $\geq 1$  bod nebo s absolutní hodnotou dílčího skóre rektálního krvácení  $\leq 1$  bod) v týdnu 6. Tabulka 2 uvádí výsledky vyhodnocených primárních a sekundárních cílových parametrů.

**Tabulka 2. Výsledky účinnosti GEMINI 1 v týdnu 6**

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

\* $p < 0,0001$

<sup>†</sup> $p \leq 0,001$

<sup>‡</sup> $p < 0,05$

<sup>§</sup>Klinická remise: Úplné skóre Mayo  $\leq 2$  body a žádné jednotlivé dílčí skóre  $> 1$  bod

<sup>¶</sup>Hojení sliznic: Endoskopické dílčí skóre Mayo  $\leq 1$  bod

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

V GEMINI 1 užívaly v týdnu 0 a týdnu 2 vedolizumab 2 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 dvojitém zaslepení (1:1:1) do 1 z následujících režimů počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů, vedolizumab 300 mg každé 4 týdny, nebo placebo každé 4 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 1 v týdnu 52**

Cílový parametr	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. každých 8 týdnů n = 122	Vedolizumab i.v. každé 4 týdny n = 125
Klinická remise	16 %	42 % <sup>†</sup>	45 % <sup>†</sup>
Trvalá klinická odpověď <sup>†</sup>	24 %	57 % <sup>†</sup>	52 % <sup>†</sup>
Hojení sliznic	20 %	52 % <sup>†</sup>	56 % <sup>†</sup>
Trvalá klinická remise <sup>#</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>‡</sup>
Klinická remise bez kortikosteroidů <sup>‡</sup>	14 %	31 % <sup>§</sup>	45 % <sup>†</sup>

\*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.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>†</sup>Trvalá klinická odpověď: Klinická odpověď v týdnech 6 a 52

<sup>#</sup>Trvalá klinická remise: Klinická remise v týdnech 6 a 52

<sup>‡</sup>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 8 týdnů a n = 73 pro vedolizumab každé 4 týdny.

Explorační analýzy poskytly další údaje o klíčových studovaných subpopulacích. Přibližně jedna třetina pacientů byla v předchozí terapii antagonistou TNF $\alpha$  neúspěšná. Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 37 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 35 % užívajících vedolizumab každé 4 týdny a 5 % užívajících placebo. U populace předtím neúspěšně léčené antagonistou TNF $\alpha$  užívající vedolizumab každých 8 týdnů, vedolizumab každé 4 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 4 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 8 týdnů, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé 4 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 otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdny. U těchto pacientů bylo dosaženo klinické remise ve 45 % případů během 28 týdnů a ve 36 % případů do 52 týdnů.

V této otevřené 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 (střevní 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).

#### *Ulcerózní kolitida - vedolizumab pro subkutánní podání*

Účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného vedolizumabu při léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12 s endoskopickým subskóre  $\geq 2$ ) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotící cílové parametry účinnosti v týdnu 52 (VISIBLE 1). Ve studii VISIBLE 1 u zařazených pacientů ( $n = 383$ ) selhala alespoň 1 konvenční terapie, včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF $\alpha$  (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžné stabilní dávky perorálně podávaných aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi na otevřenou léčbu intravenózním vedolizumabem v týdnu 6, byli způsobilí k randomizaci. Za účelem hodnocení cílových parametrů v týdnu 52 bylo randomizováno a léčeno dvojitě zaslepeným způsobem 216 (56,4 %) pacientů (2:1:1) v 1 z následujících režimů: subkutánně podávaný vedolizumab 108 mg každé 2 týdny, intravenózně podávaný vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů nebo placebo.

Výchozí demografické údaje byly podobné ve skupinách pacientů s vedolizumabem a s placebem. Výchozí skóre Mayo bylo od 9 do 12 (těžká ulcerózní kolitida) u asi 62 % a 6 až 8 (středně těžká ulcerózní kolitida) u asi 38 % celkového počtu pacientů ve studijní populaci.

Klinická remise jako primární cílový parametr studie byla definována jako celkové skóre Mayo  $\leq 2$  body a žádné individuální subskóre  $> 1$  bod v týdnu 52 u pacientů, u nichž došlo ke klinické odpovědi v týdnu 6 indukční léčby intravenózně podávaným vedolizumabem. Klinická odpověď byla definována jako snížení celkového skóre Mayo o  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % oproti výchozímu stavu s doprovodným snížením subskóre rektálního krvácení o  $\geq 1$  bod nebo absolutního subskóre rektálního krvácení o  $\leq 2$  body a žádným individuálním subskóre  $> 1$  bod.

Tabulka 4 znázorňuje vyhodnocené výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů.

**Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie VISIBLE 1 v týdnu 52**

Cílový parametr <sup>a</sup>	Placebo <sup>b</sup> n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg každých 8 týdnů n = 54	Odhad <sup>c</sup> rozdílu v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo	P-hodnota <sup>c</sup>
Klinická remise <sup>d</sup>	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Hojení sliznice <sup>e</sup>	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Dlouhodobá klinická odpověď <sup>f</sup>	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Dlouhodobá klinická remise <sup>g</sup>	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remise bez kortikosteroidů <sup>h</sup>	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

<sup>a</sup> Cílové parametry jsou prezentovány v pořadí, v němž byly prováděny testy s pevnou posloupností za účelem kontroly chyby typu I o hodnotě 5 %.

<sup>b</sup> Skupina s placebem zahrnuje subjekty, které dostaly vedolizumab intravenózně v týdnu 0 a týdnu 2 a byly randomizovány k podávání placebo od týdne 6 do týdne 52.

<sup>c</sup> Odhad rozdílu v léčbě a p-hodnota pro všechny cílové parametry je založen na Cochranově-Mantelově-Haenszelově metodě.

<sup>d</sup> Klinická remise: celkové skóre Mayo  $\leq 2$  body a žádné individuální subskóre > 1 bod v týdnu 52.

<sup>e</sup> Hojení sliznice: endoskopické subskóre Mayo  $\leq 1$  bod.

<sup>f</sup> Dlouhodobá klinická odpověď: klinická odpověď v týdnech 6 a 52.

<sup>g</sup> Dlouhodobá klinická remise: klinická remise v týdnech 6 a 52.

<sup>h</sup> Klinická remise bez kortikosteroidů: pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří ukončili užívání kortikosteroidů a byli v týdnu 52 v klinické remisi. Počet pacientů užívajících ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy byl n = 24 pro placebo, n = 45 pro subkutánní vedolizumab a n = 21 pro intravenózní vedolizumab.

NS = není významné (p-hodnota podle dvoustranného testu > 0,05).

Primární a sekundární cílové parametry byly analyzovány v podskupinách pacientů, u nichž selhala předchozí terapie antagonisty TNF $\alpha$  (37 %; n = 80), a pacientů, kteří doposud léčbu antagonisty TNF $\alpha$  nepodstoupili (63 %; n = 136). Výsledky studie u pacientů léčených placebem a subkutánně podávaným vedolizumabem v těchto podskupinách jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5. Výsledky studie VISIBLE 1 v týdnu 52 analyzované podle odpovědi na předchozí léčbu antagonisty TNF $\alpha$**

	Léčba každé 2 týdny	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
<b>Selhání předchozí léčby antagonisty TNF<math>\alpha</math></b>	n = 19	n = 39
Klinická remise	5,3 %	33,3 %
Hojení sliznice	5,3 %	46,2 %
Dlouhodobá klinická odpověď	15,8 %	66,7 %
Dlouhodobá klinická remise	0 %	2,6 %
Klinická remise bez kortikosteroidů <sup>a</sup>	8,3 %	27,3 %
<b>Doposud neléčení antagonisty TNF<math>\alpha</math></b>	n = 37	n = 67
Klinická remise	18,9 %	53,7 %
Hojení sliznice	29,7 %	62,7 %
Dlouhodobá klinická odpověď	35,1 %	62,7 %
Dlouhodobá klinická remise	8,1 %	22,4 %
Klinická remise bez kortikosteroidů <sup>b</sup>	8,3 %	30,4 %

<sup>a</sup> Pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNF $\alpha$  a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 12 pro placebo a n = 22 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

<sup>b</sup> Pacientů, kteří doposud nepodstoupili léčbu antagonisty TNF $\alpha$  a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 12 pro placebo a n = 23 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

Kvalita života související se zdravím (HRQOL) byla hodnocena prostřednictvím dotazníku pro zánětlivé onemocnění střev (IBDQ), což je nástroj specifický pro onemocnění, a dotazníku EuroQol o 5 dimenzích (EQ-5D, včetně EQ 5D VAS), což je obecný nástroj. Pracovní produktivita byla hodnocena prostřednictvím dotazníku na zhoršení pracovní produktivity a aktivity (WPAI-UC). U pacientů léčených subkutánním vedolizumabem bylo zachováno zlepšení výsledků u IBDQ, EQ-5D a WPAI-UC v týdnu 52 ve větší míře než u pacientů, kteří dostávali placebo.

Pacienti, kteří dokončili studii VISIBLE 1, byli způsobilí k účasti v pokračující otevřené prodlužovací studii hodnotící bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby vedolizumabem podávaným subkutánně u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou.

Pacienti, kteří ve studii VISIBLE 1 nedosáhli klinické odpovědi v týdnu 6, dostali třetí dávku vedolizumabu 300 mg intravenózní infuzí v týdnu 6. Z pacientů, kteří dostali třetí dávku vedolizumabu 300 mg intravenózní infuzí v týdnu 6, dosáhlo 79,7 % (114/143) klinické odpovědi v týdnu 14. Pacienti, kteří dosáhli klinické odpovědi v týdnu 14, byli způsobilí k zařazení do otevřené prodlužovací studie a podávání vedolizumabu 108 mg subkutánně každé 2 týdny. Klinické remise posuzované částečným skóre Mayo (standardizované hodnocení zahrnující 3 ze 4 hodnocených podstupnic celkového skóre Mayo: frekvence stolice, rektální krvácení a celkové hodnocení lékařem) dosáhlo 39,2 % (40/102) těchto pacientů v týdnu 40 po převedení na subkutánně podávaný vedolizumab v otevřené prodlužovací studii.

Pacienti, kteří byli ve studii VISIBLE 1 randomizováni do léčebné skupiny s intravenózním vedolizumabem, dostali v týdnech 0, 2 a 6 a poté následně každých 8 týdnů až do týdne 52 intravenózně vedolizumab 300 mg. V týdnu 52 tito pacienti vstoupili do otevřené prodlužovací studie a každé 2 týdny jim byl podán subkutánně vedolizumab 108 mg. Klinickou remisi posuzovanou částečným skóre Mayo si v otevřené prodlužovací studii zachovalo 77 % pacientů 24 týdnů po převedení na subkutánně podávaný vedolizumab.

## *Crohnova choroba – vedolizumab pro intravenózní podání*

Účinnost a bezpečnost intravenózního 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 2 studiích (GEMINI 2 a 3). Pacienti zařazení do studie neúspěšně absolvovali nejméně 1 konvenční terapii, a to včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF $\alpha$  (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžně podávané stabilní dávky perorálních kortikosteroidů, imunomodulátorů a antibiotik.

Studie GEMINI 2 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 2 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 6).

GEMINI 2 obsahovala 2 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 1 z následujících režimů, počínaje týdnem 6: vedolizumab 300 mg každých 8 týdnů, vedolizumab 300 mg každé 4 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 7).

Studie GEMINI 3 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 1 konvenční terapii a neúspěšnou léčbu antagonistou TNF $\alpha$  (včetně primárních non-respondérů), a dále v celkové populaci, která rovněž zahrnovala pacienty, u nichž nebyla úspěšná nejméně 1 konvenční terapie a kteří nebyli vystaveni léčbě antagonistou TNF $\alpha$ . Pacienti (n = 416), kteří zahrnovali přibližně 75 % pacientů neúspěšně léčených antagonistou TNF $\alpha$ , 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 $\alpha$ . Jak je uvedeno v tabulce 6, explorační analýzy ukazují, že byly zaznamenány klinicky významné výsledky, ačkoli primárního cílového parametru nebylo dosaženo.

**Tabulka 6. Výsledky účinnosti v studiích GEMINI 2 a 3 v týdnu 6 a týdnu 10**

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
<b>Studie GEMINI 2</b>		
Klinická remise, týden 6		
Celkem	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Zvýšená klinická odpověď, týden 6		
Celkem	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Změna sérového CRP v týdnu 6 vůči výchozímu stavu, medián ( $\mu\text{g/ml}$ )		
Celkem <sup>‡</sup>	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
<b>Studie GEMINI 3</b>		
Klinická remise, týden 6		
Celkem <sup>‡</sup>	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$ <sup>¶</sup>	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinická remise, týden 10		
Celkem	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$ <sup>¶,‡</sup>	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Udržovaná klinická remise <sup>#¶</sup>		
Celkem	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$ <sup>¶,‡</sup>	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Zvýšená klinická odpověď v týdnu 6		
Celkem <sup>^</sup>	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Selhání antagonisty(ů) TNF $\alpha$ <sup>‡</sup>	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Pacienti dosud neléčeni antagonistou(y) TNF $\alpha$ <sup>^</sup>	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

\*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 7. Výsledky účinnosti v GEMINI 2 v týdnu 52**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. každé 8 týdnů n = 154	Vedolizumab i.v. každé 4 týdnů n = 154
Klinická remise	22 %	39 % <sup>†</sup>	36 % <sup>‡</sup>
Zvýšená klinická odpověď	30 %	44 % <sup>‡</sup>	45 % <sup>‡</sup>
Klinická remise bez kortikosteroidů <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>‡</sup>	29 % <sup>‡</sup>
Trvalá klinická remise <sup>¶</sup>	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.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Klinická remise bez kortikosteroidů: Pacienti užívající 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 8 týdnů a n = 80 pro vedolizumab každé 4 týdnů.

<sup>¶</sup>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 2 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 3 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 2 přibližně polovina pacientů absolvovala neúspěšnou terapii antagonistou TNF $\alpha$ . Z těchto pacientů dosáhlo v týdnu 52 klinické remise 28 % užívajících vedolizumab každých 8 týdnů, 27 % užívajících vedolizumab každé 4 týdnů 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 2 neprojevila odpověď, zůstali ve studii a užívali vedolizumab každé 4 týdnů. 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 8 týdnů v GEMINI 2, mohli vstoupit do otevřené prodlužovací studie a užívat vedolizumab každé 4 týdnů. 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 otevřené prodlužovací studie a používat vedolizumab každé 4 týdnů. 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 4 týdny a každých 8 týdnů v GEMINI 2, 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.

#### *Crohnova choroba - vedolizumab pro subkutánní podání*

Účinnost a bezpečnost subkutánně podávaného vedolizumabu při léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (skóre CDAI 220 až 450) byla prokázána v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii hodnotící cílový parametr účinnosti v týdnu 52 (VISIBLE 2). Ve studii VISIBLE 2 měli zařazení pacienti (n = 644) neadekvátní odpověď, ztrátu odpovědi nebo netoleranci na 1 konvenční terapii, včetně kortikosteroidů, imunomodulátorů a/nebo antagonistů TNF $\alpha$  (včetně primárních non-respondérů). Byly povoleny souběžné stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů.

Pacienti, u nichž došlo ke klinické odpovědi na otevřenou léčbu intravenózním vedolizumabem v týdnu 6, byli způsobilí k randomizaci. Pro hodnocení cílových parametrů v týdnu 52 bylo 409 (64 %) pacientů randomizováno a léčeno dvojitě zaslepeným způsobem (2:1), aby dostali každé 2 týdny subkutánní vedolizumab 108 mg (n = 275) nebo subkutánní placebo (n = 134).

Výchozí demografické údaje byly podobné ve skupinách pacientů s vedolizumabem a s placebem. Výchozí skóre CDAI bylo > 330 (závažná Crohnova choroba) asi u 41 % a  $\leq$  330 (středně závažná Crohnova choroba) asi u 59 % z celkové studijní populace.

Počínaje týdnem 6 bylo u pacientů, u kterých došlo ke klinické odpovědi (definované jako  $\geq$  70bodové snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu) a kteří dostávali kortikosteroidy, požadováno začít s režimem postupného snižování kortikosteroidů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů s klinickou remisí (skóre CDAI  $\leq$  150) v týdnu 52. Sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů s lepší klinickou odpovědí (snížení o  $\geq$  100 bodů u skóre CDAI oproti výchozímu stavu) v týdnu 52, podíl pacientů s remisí bez kortikosteroidů (pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří přestali kortikosteroidy užívat a byli v klinické remisi) v týdnu 52 a podíl pacientů, kteří dosud neužívali antagonisty TNF $\alpha$ , u nichž došlo ke klinické remisi (skóre CDAI  $\leq$  150) v týdnu 52. Tabulka 8 ukazuje vyhodnocené výsledky prvního a druhého cílového parametru.

**Tabulka 8. Výsledky účinnosti studie VISIBLE 2 v týdnu 52**

Cílový parametr*	Placebo† n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 275	Odhad‡ rozdílu v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo	P-hodnota‡
Klinická remise§	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Lepší klinická odpověď#	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remise bez kortikosteroidů**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002‡‡
Klinická remise u pacientů doposud neléčených agonisty TNFα††	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591‡‡

\* Cílové parametry jsou prezentovány v pořadí, v němž byly prováděny testy v pevném pořadí za účelem kontroly chyby typu I o hodnotě 5 %.

† Skupina s placebem zahrnuje ty subjekty, které dostaly vedolizumab intravenózně v týdnu 0 a týdnu 2 a byly randomizovány k podávání placeba od týdne 6 do týdne 52.

‡ Odhad rozdílu v léčbě a p-hodnota pro všechny cílové parametry je založen na Cochranově-Mantelově-Haenszelově metodě.

§ Klinická remise: skóre CDAI ≤ 150, v týdnu 52.

# Lepší klinická odpověď: ≥ 100bodové snížení skóre CDAI oproti výchozímu stavu (týden 0), v týdnu 52.

\*\* Klinická remise bez kortikosteroidů: pacienti užívající ve výchozím stavu perorálně kortikosteroidy, kteří ukončili užívání kortikosteroidů a byli v týdnu 52 v klinické remisi. Počet pacientů užívajících ve výchozím stavu perorální kortikosteroidy byl n = 44 pro placebo a n = 95 pro subkutánní vedolizumab.

†† Klinická remise (skóre CDAI ≤ 150, v týdnu 52) u pacientů, kteří nebyli doposud léčeni antagonisty TNFα (n = 63 placebo; n = 107 subkutánní vedolizumab).

‡‡ Nominální p-hodnota.

NS = není významné (p-hodnota podle oboustranného testu > 0,05)

Primární a sekundární cílové parametry byly analyzovány v podskupinách pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antagonisty TNFα (42 %; n = 170), pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNFα (51 %; n = 210), a pacientů, kteří již byli v minulosti vystaveni léčbě antagonisty TNFα, ale nezaznamenali neúčinnost léčby (7 %; n = 29). Výsledky studie u pacientů, kteří byli léčeni placebem a subkutánním vedolizumabem v těchto podskupinách, jsou uvedeny v tabulkách 9 a 10.

**Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pacientů dosud neléčených antagonisty TNFα ve studii VISIBLE 2 v týdnu 52**

Cílový parametr	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 107	Rozdíl v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinická remise	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Lepší klinická odpověď	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Remise bez kortikosteroidů**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

\*\* Pacientů, kteří doposud nebyli léčeni antagonisty TNFα a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 22 pro placebo a n = 39 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

**Tabulka 10. Výsledky účinnosti u pacientů, u nichž selhala léčba antagonisty TNF $\alpha$ , ve studii VISIBLE 2 v týdnu 52**

Cílový parametr	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg každé 2 týdny n = 151	Rozdíl v léčbě (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinická remise	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Lepší klinická odpověď	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Remise bez kortikosteroidů**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

\*\* Pacientů, u nichž selhala předchozí léčba antagonisty TNF $\alpha$  a užívali perorální kortikosteroidy ve výchozím stavu, bylo n = 20 pro placebo a n = 52 pro subkutánně podávaný vedolizumab.

HRQOL byla vyhodnocena pomocí dotazníku IBDQ, což je specifický nástroj pro danou nemoc, a dotazníku EQ-5D (včetně EQ-5D VAS), což je obecný nástroj. Produktivita práce byla hodnocena pomocí skóre WPAI-CD. Pacienti léčení subkutánně podávaným vedolizumabem si udrželi zlepšení skóre IBDQ, EQ-5D a WPAI-CD v týdnu 52 ve vyšší míře než pacienti, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří dokončili studii VISIBLE 2, byli způsobilí k zařazení do pokračující otevřené prodlužovací studie, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé subkutánní léčby vedolizumabem u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vedolizumabem u 1 nebo více podskupin pediatrické populace s onemocněním ulcerózní kolitida a Crohnova choroba (pro informace o použití u pediatrické populace 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.

#### Absorpce

U pacientů, jimž bylo podáváno 300 mg intravenózního 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  $\pm$  15,51) u ulcerózní kolitidy a 26,8 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  17,45) u Crohnovy choroby. Ve studiích s intravenózním vedolizumabem počínaje od týdne 6 pacienti dostávali 300 mg vedolizumabu intravenózně každých 8 týdnů nebo každé 4 týdny. U pacientů s ulcerózní kolitidou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 11,2 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  7,24), resp. 38,3 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  24,43). U pacientů s Crohnovou chorobou byly průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky 13,0 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  9,08), resp. 34,8 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  22,55).

Ve studiích u pacientů s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, kteří dostávali subkutánní vedolizumab, počínaje od týdne 6, dostávali pacienti 108 mg subkutánního vedolizumabu každé 2 týdny. Průměrné sérové koncentrace v ustáleném stavu v nejnižším bodě křivky byly 35,8 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  15,2) u pacientů s ulcerózní kolitidou a 31,4 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  14,7) u pacientů s Crohnovou chorobou. Biologická dostupnost vedolizumabu po jedné subkutánně podané dávce 108 mg v poměru k jedné intravenózně podané dávce byla přibližně 75 %. Medián doby k dosažení maximální sérové koncentrace ( $t_{max}$ ) byl 7 dnů (rozmezí od 3 do 14 dnů), a průměrná maximální sérová koncentrace ( $C_{max}$ ) byla 15,4 mikrogramů/ml (SD  $\pm$  3,2).

## 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 na základě intravenózních a subkutánních dat ukazují, že clearance vedolizumabu je přibližně 0,162 l/den (s lineární eliminační cestou) a sérový poločas činí 26 dnů. Přesná cesta eliminace vedolizumabu není známa. 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 celulózní 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  $\beta_7$  se neočekává, že bude vedolizumab ovlivňovat mužskou plodnost.

Podání vedolizumabu březím opicím *Cynomolgus* během většiny gestace nepřineslo žádný důkaz o teratogenitě, prenatalním nebo postnatalním 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

Monohydrát kyseliny citrónové  
Dihydrát natrium-citrátu  
Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Arginin-hydrochlorid  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Chraňte před mrazem.

Pokud to je zapotřebí, je možno nechat jednu předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero mimo chladničku chráněné před světlem při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu až 7 dnů. Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero nepoužívejte, pokud zůstaly mimo chladničku po dobu delší 7 dnů.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

#### Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční roztok ve skleněné injekční stříkačce typu 1 o objemu 1 ml s pevnou tenkostěnnou 1,27cm jehlou o velikosti 27. Injekční stříkačka má pryžový kryt jehly uzavřený v plastovém pouzdře a pryžovou zarážku.

Subkutánní vedolizumab v předplněné injekční stříkačce je jednodávkový jednorázový systém podávání léků s ručním způsobem aplikace injekce. Každá předplněná injekční stříkačka je vybavena bezpečnostním zařízením, které se po aktivaci vysune a uzamkne chránič jehly, jakmile je dokončena aplikace injekce.

Balení obsahuje 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky a vícečetné balení 6 (6 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček.

#### Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok v předplněném peru ve skleněné injekční stříkačce typu 1 o objemu 1 ml s pevnou tenkostěnnou 1,27cm jehlou o velikosti 27. Injekční stříkačka má pryžový kryt jehly uzavřený v plastovém pouzdře a pryžovou zarážku.

Předplněné pero se subkutánním vedolizumabem je jednodávkový jednorázový systém podávání léku s mechanickým způsobem aplikace injekce. Každé předplněné pero je vybaveno automatickým krytem jehly, který se vysune a uzamkne jehlu, jakmile dojde k vyjmutí pera z místa aplikace.

Balení obsahuje 1 nebo 2 předplněná pera a vícečetné balení 6 (6 balení po 1) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Návod k použití

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky nebo předplněného pera z chladničky počkejte 30 minut, aby roztok mohl dosáhnout pokojové teploty.

Chraňte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero před přímým slunečním světlem.

Chraňte před mrazem. Pokud došlo ke zmražení, nepoužívejte.

Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda v něm nejsou částičky a zda nedošlo ke změně zbarvení. Roztok musí být bezbarvý až žlutý. Předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero nepoužívejte, pokud jsou v nich viditelné částičky nebo došlo ke změně zbarvení.

Každá předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero jsou určeny 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  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/14/923/002: 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/14/923/003: 2 předplněné injekční stříkačky

EU/1/14/923/004 vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných injekčních stříkaček

### Entyvio 108 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/14/923/005: 1 předplněné pero

EU/1/14/923/006: 2 předplněná pera

EU/1/14/923/007 vícečetné balení: 6 (6 balení po 1) předplněných per

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. května 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 12. prosince 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2024

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