

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu.

Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu.

Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG₁, wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym przewlekłym zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego, u których z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykonano proktokolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytowym, a odpowiedź na antybiotykoterapię u tych pacjentów była niewystarczająca lub przestali oni reagować na antybiotykoterapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna lub zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (patrz punkt 4.4). Pacjentowi należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku.

Dawkowanie

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.

W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

Jeśli leczenie wedolizumabem zostało przerwane a istnieje konieczność wznowienia leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie, można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.8).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego w infuzji dożylniej w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.

W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10 (patrz punkt 4.4). U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1).

U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.8).

Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego

Zalecany schemat dawkowania to 300 mg wedolizumabu podawanego w infuzji dożylniej w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Leczenie wedolizumabem powinno być rozpoczęte równoległe ze standardową antybiotykoterapią (np. cyprofloksacyna podawana przez cztery tygodnie) (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia powinno być rozpatrywane, jeżeli do 14. tygodnia leczenia wedolizumabem nie zaobserwowano żadnych dowodów na korzyści terapeutyczne leczenia.

Ponowne leczenie

Brak jest dostępnych danych dotyczących ponownego leczenia u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania wedolizumabu w tych populacjach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Produkt Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji podaje się w infuzji dożylną trwającej 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu infuzji (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (*ang.* TB) posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (*ang.* *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać dożylnie w placówkach ochrony zdrowia.

W trakcie podawania wedolizumabu dożylnie należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta i postępowania medycznego. Podczas infuzji wszyscy pacjenci powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch infuzji pacjentów należy także obserwować przez około 2 godziny po zakończeniu infuzji pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych infuzjach pacjentów należy obserwować przez około 1 godzinę po zakończeniu infuzji.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion-related reactions*, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8).

W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entyvio i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe) (patrz punkt 4.3).

W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć szybkość podawania lub wstrzymać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować infuzję. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejną infuzją (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 5.1).

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia.

Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołwanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. *JC virus*). Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha_4\beta_7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych i

rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.8).

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów.

Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje i doustne

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholercie zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznan. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne szczepionki zawierające żywe drobnoustroje mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). (Patrz także punkt 5.1.)

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów; patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wedolizumab badano u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy, środki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat) oraz pochodne kwasu aminosalicylowego. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że jednoczesne podawanie tych środków nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wedolizumabu.

Wedolizumab był podawany jednocześnie z antybiotykami u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego (patrz punkt 5.1). Nie badano farmakokinetyki wedolizumabu u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego (patrz punkt 5.2).

Nie badano wpływu wedolizumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych będących w powszechnym użyciu.

Szczepienia

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wedolizumabu i szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, a zwłaszcza doustnych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Aby zapobiec ciąży kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji i kontynuować ją przez co najmniej 18 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wedolizumabu u kobiet w okresie ciąży.

W małym prospektywnym badaniu obserwacyjnym częstość poważnych wad wrodzonych wynosiła 7,4% u 99 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem i 5,6% u 76 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych innymi lekami biologicznymi [skorygowane ryzyko względne (RR) 1,07; 95% przedział ufności (CI): 0,33; 3,52].

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania wedolizumabu w okresie ciąży, chyba że korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność wedolizumabu w mleku ludzkim. Wpływ wedolizumabu na dzieci karmione piersią i wpływ na wytwarzanie mleka jest nieznany. W badaniu dotyczącym laktacji, w którym oceniano stężenie wedolizumabu w mleku matek karmiących z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem, stężenie wedolizumabu w mleku matki wynosiło mniej więcej od 0,4% do 2,2% stężenia w surowicy matki ustalonego na podstawie archiwalnych badań dotyczących wedolizumabu. Szacowana średnia dobowa dawka wedolizumabu przyjmowana przez niemowlę wyniosła 0,02 mg/kg mc./dobę, co odpowiada około 21% średniej dawki dobowej dla matki skorygowanej o masę ciała.

Zastosowanie wedolizumabu u kobiet karmiących piersią należy rozważyć, biorąc pod uwagę stosunek korzyści z leczenia dla matki do potencjalnego zagrożenia dla niemowlęcia.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu wedolizumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wpływ na płodność samców i samic nie był formalnie oceniany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wedolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, bowiem u niewielkiej liczby pacjentów zaobserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

U pacjentów leczonych wedolizumabem zgłaszano także działania niepożądane w miejscu podania infuzji (wraz z takimi objawami, jak duszność, skurcze oskrzeli, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka, podwyższone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu; działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardła
	Często	Zapalenie płuc, zakażenie <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, półpasiec
	Niezbyt często	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel
	Nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, dyspepsja, zaparcia, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia, hemoroidy, krwotok z odbytnicy*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
	Często	Kurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśniowe, zmęczenie, ból w kończynie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, reakcje związane z wlewem (astenia* i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej*), reakcja w miejscu infuzji (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu infuzji)
	Niezbyt często	Dreszcze, uczucie zimna
*Zgłoszone w badaniu EARNEST (zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego)		

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z infuzją

W kontrolowanych placebo badaniach GEMINI 1 i 2 u 4% pacjentów (z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) otrzymujących wedolizumab dożylnie i 3% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło działanie niepożądane, zdefiniowane przez badacza jako reakcja związana z infuzją (IRR) (patrz punkt 4.4). Żadne z pojedynczych zdarzeń zgłoszonych w terminologii jako IRR nie występowało z częstością ponad 1%. Większość IRR miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a < 1% konieczne było przerwanie leczenia w ramach badania.

Obserwowane IRR ustępowały bez lub po minimalnej interwencji po zakończeniu infuzji. Większość reakcji związanych z infuzją wystąpiła w ciągu 2 pierwszych godzin. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reakcja związana z infuzją większa liczba reakcji w ciągu pierwszych 2 godzin po zakończeniu infuzji wystąpiła u pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie niż u pacjentów otrzymujących placebo. Większość reakcji związanych z infuzją nie była ciężka i wystąpiła w trakcie infuzji lub w ciągu godziny od jej zakończenia.

Zgłoszono jedno ciężkie działanie niepożądane w postaci IRR u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna podczas drugiej infuzji (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, uderzenia gorąca, wysypkę oraz zwiększenie ciśnienia krwi i częstości serca), które skutecznie opanowano, przerywając infuzję oraz podając lek przeciwhistaminowy i hydrokortyzon dożylnie. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab dożylnie w tygodniu 0 i 2, a następnie placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie po utracie odpowiedzi.

W badaniu EARNEST prowadzonym z grupą kontrolną (zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego) z wedolizumabem podawanym dożylnym reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje związane z podawaniem infuzji, odnotowano u 3 z 51 uczestników badania (5,9%) w grupie wedolizumabu i u 2 z 51 uczestników badania (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. Zgodnie z preferowaną terminologią to: owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk, obrzęk obwodowy, dolegliwości w klatce piersiowej, astenia, ostry uraz nerek, zaburzenia obturacyjne w drogach oddechowych i nagłe zaczerwienienie twarzy. Wszystkie zdarzenia były zgłaszane jako zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, żadne z nich nie zostało uznane za poważne i żadne z nich nie spowodowało przerwania badania.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 (z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie oraz 0,70 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wyniósł 0,07 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie oraz 0,06 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

W badaniu EARNEST prowadzonym z grupą kontrolną (zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego) z wedolizumabem podawanym dożylnie jedynie u 1 z 51 uczestników badania (2,0%) w grupie wedolizumabu wystąpiło poważne zakażenie w postaci zapalenia żołądka i jelit. Uczestnik badania był hospitalizowany w celu obserwacji, nastąpiła u niego poprawa stanu zdrowia i ukończył badanie.

W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych pacjentów (z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) leczonych wedolizumabem podawanym dożylnie zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, posocznicę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), posocznicę spowodowaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie (u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m² pc.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie (u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α .

Nowotwory złośliwe

Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednakże liczba nowotworów złośliwych była mała, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dożylnie dawki do 10 mg/kg (około 2,5-krotnie większe od zalecanej dawki). W badaniach klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG05.

Mechanizm działania

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha_4\beta_7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha_4\beta_7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$.

Integryna $\alpha_4\beta_7$ ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna i zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego. Hamowanie interakcji integryny $\alpha_4\beta_7$ z MAdCAM-1 przez wedolizumab zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci, wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, do tkanki mięszkowej u małych naczelnych i powoduje odwracalne, 3-krotne zwiększenie liczby tych komórek we krwi obwodowej. Mysi prekursor wedolizumabu łagodził stan zapalny przewodu pokarmowego w zapaleniu jelita grubego u tamariny białoczubej, stanowiącym model wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

U zdrowych ochotników, pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna wedolizumab nie powoduje zwiększenia liczby neutrofilii, bazofili, eozynofili, pomocniczych limfocytów B, cytotoksycznych limfocytów T, łącznie wszystkich pomocniczych limfocytów T, monocytów ani komórek NK (ang. *natural killer*) we krwi obwodowej. Nie powoduje też widocznej leukocytozy.

W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia u małych naczelnych, stanowiącym model stwardnienia rozsianego, wedolizumab nie wpływał na nadzór immunologiczny oraz odczyn zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Wedolizumab nie wpływał na odpowiedzi immunologiczną prowokowaną antygenem w skórze właściwej i mięśniach (patrz punkt 4.4). Z drugiej strony wedolizumab hamował odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenem w przewodzie pokarmowym u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów leczonych wedolizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, przy czym większość z nich stanowią przeciwciała neutralizujące. Tworzenie się przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wiąże się ze zwiększeniem klirensu wedolizumabu i niższymi wskaźnikami remisji klinicznej.

U pacjentów, u których pojawiły się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją po podaniu wedolizumabu w postaci infuzji.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych obejmujących podawanie wedolizumabu dożylnie w dawkach od 0,2 do 10 mg/kg u pacjentów zaobserwowano > 95% wysycenie receptorów $\alpha_4\beta_7$ w subpopulacji krążących limfocytów zaangażowanych w nadzór immunologiczny na poziomie jelita.

Wedolizumab nie wpływał na ukierunkowaną migrację limfocytów CD4⁺ i CD8⁺ do OUN, co potwierdził brak zmiany stosunku CD4⁺/CD8⁺ w płynie mózgowo-rdzeniowym przed podaniem i po podaniu wedolizumabu zdrowym ochotnikom. Dane te są zgodne z obserwacjami dotyczącymi małych naczelnych, u których nie wykryto żadnego działania na nadzór immunologiczny w OUN.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12, z oceną w podskali endoskopowej ≥ 2) zostały wykazane w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, dla punktów końcowych skuteczności ocenianych w tygodniu 6 i tygodniu 52 (GEMINI 1). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistą TNF α , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych pochodnych kwasu aminosalicylowego, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Do celów oceny punktów końcowych w tygodniu 6, 374 pacjentów randomizowano (w stosunku 3:2) metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Głównym kryterium oceny był odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ wobec oceny wyjściowej z towarzyszącym zmniejszeniem oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub zmniejszeniem bezwzględnej oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1 punkt) w tygodniu 6. W Tabeli 2 przedstawione są wyniki dla głównego kryterium i drugorzędnych kryteriów oceny.

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 6 badania GEMINI 1

Kryterium oceny końcowej	Placebo n = 149	Wedolizumab iv. n = 225
Odpowiedź kliniczna	26%	47%*
Remisja kliniczna [§]	5%	17% [†]
Wygojenie błony śluzowej [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisja kliniczna: Łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 punkty, ocena w żadnej z podskal nie jest większa niż 1 punkt.

[¶]Wygojenie błony śluzowej: ocena w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 punkt.

Korzystny wpływ wedolizumabu na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wygojenie błony śluzowej zaobserwowano zarówno u pacjentów bez poprzedniej ekspozycji na antagonistę TNF α , jak i u pacjentów, u których poprzednie leczenie antagonistą TNF α było nieskuteczne.

W badaniu GEMINI 1 dwie kohorty pacjentów otrzymywały wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 373 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną w tygodniu 6, randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do jednego z następujących schematów leczenia

rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie lub placebo co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 6, pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną i otrzymywali kortykosteroidy, byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52. W Tabeli 3 przedstawione są wyniki dla głównego i drugorzędowych kryteriów oceny.

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 1

Punkt końcowy	Placebo n = 126*	Wedolizumab	Wedolizumab iv.
		iv. co 8 tygodni n = 122	co 4 tygodnie n = 125
Remisja kliniczna	16%	42% [†]	45% [†]
Trwała odpowiedź kliniczna [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Wygojenie błony śluzowej	20%	52% [†]	56% [†]
Trwała remisja kliniczna [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trwała odpowiedź kliniczna: Odpowiedź kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

[#]Trwała remisja kliniczna: Remisja kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

[▲]Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: Pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 72 dla placebo, n = 70 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 73 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około jedna trzecia pacjentów stosowała uprzednio leczenie antagonistą TNF α , które okazało się nieskuteczne. Wśród tych pacjentów, 37% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 35% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie, oraz 5% otrzymujących placebo osiągnęło remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę w zakresie trwałej odpowiedzi klinicznej (47%, 43%, 16%), wygojenia błony śluzowej (42%, 48%, 8%), trwałej remisji klinicznej (21%, 13%, 3%) i remisji klinicznej bez kortykosteroidów (23%, 32%, 4%) zaobserwowano w populacji pacjentów z uprzednią nieskutecznością leczenia antagonistą TNF α , otrzymujących odpowiednio wedolizumab co 8 tygodni, wedolizumab co 4 tygodnie i placebo.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6 pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Odpowiedź kliniczna zdefiniowana według częściowej skali Mayo została uzyskana w tygodniu 10 i tygodniu 14 przez większe odsetki pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 32% i 39%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 15% i 21%).

Pacjenci, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 25% pacjentów uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28 i tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2, a następnie zostali randomizowani do grupy placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 45% pacjentów uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 36% pacjentów po 52 tygodniach.

W badaniu otwartym, wykazano korzyści z leczenia wedolizumabem w odniesieniu do cząstkowych ocen skali Mayo, remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej do 196 tygodni.

W ocenie jakości życia (ang. HRQoL) użyto swoistego dla choroby kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ) oraz kwestionariuszy ogólnych SF-36 i EQ-5D. Analizy eksploracyjne wskazują na znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab. Poprawa ta była znamienne większa w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 6 i tygodniu 52 w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, wszystkich podskal kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne) oraz wszystkich podskal SF-36, w tym łącznej oceny fizycznej (ang. PCS) i łącznej oceny zdrowia psychicznego (ang. MCS).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [CDAI] od 220 do 450) oceniano w 2 badaniach (GEMINI 2 i 3). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidów, leków immunomodulujących i/lub antagonisty TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i antybiotyków.

Badanie GEMINI 2 było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo. Punkty końcowe skuteczności oceniano w tygodniu 6 i tygodniu 52. Pacjentów (n = 368) randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 3:2) do grupy otrzymującej dwie dawki 300 mg wedolizumabu, lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Dwa główne kryteria oceny końcowej obejmowały odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zdefiniowaną jako ocena w skali CDAI \leq 150 punktów) w tygodniu 6 oraz odsetek pacjentów z poprawą w zakresie odpowiedzi klinicznej (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o \geq 100 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 (patrz Tabela 4).

Badanie GEMINI 2 obejmowało 2 kohorty pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniach 0 i 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 461 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o \geq 70 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do jednego z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie, lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną widoczną w tygodniu 6 byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52 (patrz Tabela 5).

Badanie GEMINI 3 (drugie podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane placebo) oceniało skuteczność w tygodniu 6 i tygodniu 10 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie), jak również w ogólnej populacji, obejmującej także pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i nieleczonych uprzednio antagonistą TNF α . Pacjenci (n = 416), z których około 75% stanowili pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α , randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniach 0, 2 i 6. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 6 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Zgodnie z danymi w Tabeli 4, nie osiągnięto głównego kryterium oceny końcowej, jednakże analizy eksploracyjne wykazały, że wyniki były klinicznie znaczące.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 6 i tygodniu 10 w badaniach GEMINI 2 i 3

Badanie	Placebo	Wedolizumab iv.
Badanie GEMINI 2		
Punkt końcowy		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Zmiana wartości CRP w surowicy od wartości wyjściowej do tygodnia 6, mediana ($\mu\text{g/ml}$)		
Razem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Badanie GEMINI 3		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remisja kliniczna, tydzień 10		
Razem	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Utrzymująca się remisja kliniczna ^{#,¶}		
Razem	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]wynik nieznamienny statystycznie

[‡]drugorzędne kryterium oceny końcowej będzie oceniane jako eksploracyjne w zaplanowanej procedurze testowania statystycznego

[§]wynik nieznamienny statystycznie, w związku z czym inne kryteria oceny końcowej nie były testowane statystycznie

[¶]n = 157 dla placebo i n = 158 dla wedolizumabu

[#]Utrzymująca się remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniach 6 i 10

[^]Eksploracyjne kryterium skuteczności leczenia

Tabela 5. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Wedolizumab iv. co 8 tygodni n = 154	Wedolizumab iv. co 4 tygodnie n = 154
Remisja kliniczna	22%	39% [†]	36% [‡]
Poprawa odpowiedzi klinicznej	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trwała remisja kliniczna [¶]	14%	21%	16%

*Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: Pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 82 dla placebo, n = 82 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 80 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

[¶]Trwała remisja kliniczna: Remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt badania włącznie z wizytą końcową (tydzień 52).

Analizy eksploracyjne oceniły wpływ jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i leków immunomodulujących na indukcję remisji przez wedolizumab. Leczenie skojarzone, zwłaszcza w skojarzeniu z kortykosteroidami, wydaje się być skuteczniejsze w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna niż wedolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z jednocześnie podawanymi lekami immunomodulującymi, których wskaźnik remisji nieznacznie różni się od placebo. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 2 w tygodniu 6 wynosił 10% (różnica wobec placebo 2%; 95% CI: -6, 10) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 14%; 95% CI: -1, 29) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 3 w tygodniu 6 i 10 wynosił odpowiednio 18% (różnica wobec placebo 3%; 95% CI: -7, 13) oraz 22% (różnica wobec placebo 8%; 95% CI: -3, 19) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 11%; 95% CI: 2, 20) oraz 35% (różnica wobec placebo 23%; 95% CI: 12, 33) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Działanie to obserwowano niezależnie od tego, czy podawano jednocześnie leki immunomodulujące, czy też nie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około połowę populacji badania GEMINI 2 stanowili pacjenci z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Wśród tych pacjentów, 28% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 27% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie oraz 13% otrzymujących placebo uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę odpowiedzi klinicznej uzyskano u odpowiednio 29%, 38% i 21% pacjentów, a remisję kliniczną bez kortykosteroidów uzyskano u odpowiednio 24%, 16% i 0% pacjentów.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6 badania GEMINI 2 pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Poprawę odpowiedzi klinicznej zaobserwowano w tygodniu 10 i tygodniu 14 u większego odsetka pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 16% i 22%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 7% i 12%). Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy w zakresie remisji klinicznej pomiędzy grupami w ocenianych punktach czasowych. Analizy remisji klinicznej w tygodniu 52 u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6, ale uzyskali odpowiedź w tygodniu 10 lub tygodniu 14 wskazują, że u niereagujących pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna korzystne może być podanie dawki wedolizumabu w tygodniu 10.

Pacjenci w badaniu GEMINI 2, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać

wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 23% uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28, a 32% pacjentów w tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2 i zostali następnie randomizowani do grupy otrzymującej placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 46% chorych uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 41% pacjentów po 52 tygodniach.

W stanowiącym kontynuację otwartym badaniu remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna były obserwowane u pacjentów do 196 tygodni.

Analizy eksploracyjne wykazały znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie i co 8 tygodni w badaniu GEMINI 2. Poprawa ta była znamienne większa w porównaniu z grupą placebo od punktu początkowego do tygodnia 52 w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, łącznej oceny w skali IBDQ oraz podskal kwestionariusza IBDQ dotyczących objawów ze strony jelita i funkcjonowania ogólnego.

Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego wykazano w randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność leczenia w tygodniu 14. i tygodniu 34. (badanie EARNEST). Pacjenci włączeni do badania przeszli proktokolektomię i z zespoleniem krętniczo-odbytowym (ang. ileal pouch anal anastomosis, IPAA) w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego co najmniej na rok przed randomizacją i rozwinęło się u nich czynne przewlekłe zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego (zdefiniowane jako antybiotyko zależne (nawracające) lub antybiotykooporne), z wynikiem początkowym zmodyfikowanego wskaźnika aktywności zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (ang. modified Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI) ≥ 5 i wynikiem badania endoskopowego ≥ 2 . Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie antybiotykoterapię cyprofloksacyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę od rozpoczęcia leczenia do 4 tygodnia. W razie konieczności w trakcie badania pacjenci otrzymywali dodatkową antybiotykoterapię, w tym w przypadku zaostrzenia zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego.

Pacjenci (n = 102) zostali przydzieleni losowo (1:1) do grupy otrzymującej wedolizumab dożylnie w dawce 300 mg lub placebo dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, do 30 tygodnia. Głównym punktem końcowym była remisja kliniczna (zdefiniowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego) w 14. tygodniu. W tabeli 6 przedstawiono wyniki głównych i drugorzędowych punktów końcowych w 14. tygodniu, a w tabeli 7 wyniki drugorzędowych punktów końcowych w 34. tygodniu.

Tabela 6. Wyniki skuteczności badania EARNEST w tygodniu 14.

Punkt końcowy	Placebo n = 51	Wedolizumab i.v. n = 51	Różnica
			Wedolizumab-Placebo (95% CI) [punkty procentowe]
Remisja kliniczna*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remisja PDAI [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Odpowiedź kliniczna [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[†] p < 0,05

[‡]Remisja PDAI jest określana jako wynik PDAI < 7 i zmniejszenie wyniku PDAI o ≥ 3 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[§]Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

Tabela 7. Wyniki skuteczności badania EARNEST w tygodniu 34.

Punkt końcowy	Placebo n = 51	Wedolizumab i.v. n = 51	Różnica
			Wedolizumab-Placebo (95% CI) [punkty procentowe]
Remisja kliniczna*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remisja PDAI [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Odpowiedź kliniczna [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[‡]Remisja PDAI jest określana jako wynik PDAI < 7 i zmniejszenie wyniku PDAI o ≥ 3 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[§]Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

Około dwie trzecie pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie (pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego) antagonistą TNF α (33 pacjentów w grupie wedolizumabu i 31 pacjentów w grupach przyjmujących placebo). Spośród tych pacjentów 33,3% pacjentów w grupie wedolizumabu uzyskało remisję kliniczną w 14 tygodniu w porównaniu do 9,7% pacjentów w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Entyvio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, chorobie Leśniowskiego-Crohna i z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę wedolizumabu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka wedolizumabu nie była badana u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego, niemniej oczekuje się, że będzie podobna do tej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

U pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu w 30-minutowej infuzji dożylniej w tygodniach 0 i 2, średnie minimalne stężenie w surowicy w tygodniu 6 wynosiło 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,51) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 17,45) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniach wedolizumabu podawanego dożylnie począwszy od tygodnia 6 pacjenci otrzymywali dożylnie 300 mg wedolizumabu co 8 lub co 4 tygodnie. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 7,24) i 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 24,43). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 9,08) i 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 22,55).

Dystrybucja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że objętość dystrybucji wedolizumabu wynosi około 5 litrów. Nie oceniano wiązania wedolizumabu z białkami osocza. Wedolizumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie oczekuje się jego wiązania z białkami osocza.

Wedolizumab po podaniu dożylnym nie przekracza bariery krew-mózg. U zdrowych ochotników, którym podano dożylnie 450 mg wedolizumabu nie stwierdzono jego obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Eliminacja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej oparte na danych dotyczących podania dożylnego i podskórnego wskazują, że klirens wedolizumabu wynosi około 0,162 litra/dobę (na drodze eliminacji liniowej), a okres półtrwania w surowicy wynosi 26 dni. Dokładny szlak wydalania wedolizumabu jest nieznany. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że małe stężenie albumin, duża masa ciała oraz uprzednie leczenie lekami przeciwko TNF mogą zwiększać klirens wedolizumabu, jednakże zakres działania tych czynników nie jest uważany za klinicznie znaczący.

Liniowość

Wedolizumab wykazuje liniową farmakokinetykę przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1 µg/ml.

Szczególne populacje

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek nie ma wpływu na klirens wedolizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. Oczekuje się, że wiek nie wpłynie na klirens wedolizumabu u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego. Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzenia czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę wedolizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceniających działanie rakotwórcze wedolizumabu u zwierząt, ponieważ nie ma modeli reakcji farmakologicznej dla przeciwciał monoklonalnych. W 13- i 26-tygodniowych badaniach toksykologicznych u gatunków wykazujących reakcję farmakologiczną (makak jawajski) nie stwierdzono hiperplazji komórek ani immunomodulacji na poziomie ogólnoustrojowym, które mogłyby teoretycznie być wynikiem działania onkogenego. Ponadto nie stwierdzono wpływu wedolizumabu na wskaźnik proliferacji ani na cytotoksyczność w linii komórek ludzkiego nowotworu z ekspresją integryny $\alpha_4\beta_7$ w warunkach *in vitro*.

Nie przeprowadzono badań wedolizumabu dotyczących wpływu na płodność u zwierząt. Nie można ostatecznie ocenić wpływu na narządy rozrodcze samców w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawajskich. Biorąc pod uwagę brak wiązania wedolizumabu z tkanką rozrodczą samców u małp i ludzi, i brak zaobserwowanych zmian płodności samców u myszy z wyłączonym genem integryny β_7 , nie oczekuje się, aby wedolizumab wywierał wpływ na płodność mężczyzn.

Podawanie wedolizumabu ciężarnym samicom makaka jawajskiego przez większość okresu ciąży nie spowodowało widocznego działania teratogenego ani nie miało wpływu na rozwój wewnątrzmaciczny lub pourodzeniowy potomstwa do wieku 6 miesięcy. Małe stężenie (< 300 µg/l) wedolizumabu wykryto w 28. dniu po porodzie w mleku 3 z 11 samic makaka jawajskiego, które otrzymywały wedolizumab w dawce 100 mg/kg co 2 tygodnie, natomiast nie wykryto go u samic otrzymujących wedolizumab w dawce 10 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Sacharoza
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że stabilność roztworu po rekonstytucji w fiolce wynosi 8 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

Wykazano, że stabilność roztworu rozcieńczonego w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 20°C-25°C lub 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Wykazano, że łączna stabilność wedolizumabu w fiolce i w worku infuzyjnym zawierającym 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań wynosi łącznie 12 godzin w temperaturze 20°C-25°C lub 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Ten 24-godzinny okres przechowywania może obejmować maksymalnie 8 godzin w temperaturze 2°C-8°C dla roztworu po rekonstytucji w fiolce oraz maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20°C-25°C dla rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym z zaznaczeniem, że worek infuzyjny musi być przechowywany w lodówce (2°C-8°C) do końca 24-godzinnego okresu przechowywania.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji znajdującego się w fiolce ani rozcieńczonego roztworu znajdującego się w worku infuzyjnym.

	Warunki przechowywania	
	Lodówka (2°C-8°C)	20°C-25°C
Roztwór po rekonstytucji w fiolce	8 godzin	Nie przechowywać ¹
Roztwór po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań	24 godziny ^{2,3}	12 godzin ²

¹Dopuszcza się przeznaczenie maksymalnie 30 minut na rekonstytucję roztworu

²Ten okres zakłada natychmiastowe rozcieńczenie sporządzonego roztworu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i jego przechowywanie wyłącznie w worku infuzyjnym. Okres, przez jaki roztwór po rekonstytucji był przechowywany w fiolce, należy odjąć od okresu, przez jaki roztwór może być przechowywany w worku infuzyjnym.

³Ten okres może obejmować maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20°C-25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce (20 ml) ze szkła typu I, zamkniętej gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, zabezpieczonym plastikową nakładką.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rekonstrukcji i podawania infuzji

1. Podczas przygotowywania produktu leczniczego Entyvio roztwór do infuzji dożylny należy stosować zasady aseptyki.
2. Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przetrzeć fiolkę gazikiem nasączonym alkoholem. Wedolizumab należy rozpuścić przy użyciu igły o rozmiarze 21-25 G w 4,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej (20°C-25°C).
3. Wkłuć igłę do fiolki przez środek korka i skierować strumień płynu na ściankę fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
4. Delikatnie poruszać fiolką ruchem obrotowym przez co najmniej 15 sekund. Nie wstrząsać energicznie i nie odwracać fiolki.
5. Pozostawić fiolkę na okres do 20 minut w temperaturze pokojowej (20°C-25°C), aby umożliwić rozpuszczenie i opadnięcie piany; w tym czasie fiolkę można poruszać ruchem obrotowym i należy sprawdzać, czy proszek uległ rozpuszczeniu. Jeżeli nie rozpuścił się całkowicie w ciągu 20 minut, odczekać jeszcze 10 minut.
6. Przed rozpuszczeniem należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek stałych ani nie jest przebarwiony. Roztwór powinien być przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego i wolny od cząstek stałych. Nie wolno podawać rekonstruowanego roztworu o nietypowym kolorze lub zawierającego cząstki stałe.
7. Po rozpuszczeniu należy 3 razy delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem.
8. Natychmiast pobrać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio przy użyciu strzykawki z igłą 21-25 G.
9. Dodać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio do 250 ml jałowego, 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i delikatnie zamieszać workiem do infuzji (nie ma potrzeby pobierania 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań z worka do infuzji przed dodaniem roztworu Entyvio). Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do infuzji roztworu ani do zestawu do podawania infuzji. Podawać roztwór przez 30 minut (patrz punkt 4.2).

Po rekonstrukcji roztwór do infuzji należy zużyć jak najszybciej.

Nie przechowywać żadnej niezużytej części roztworu po rekonstrukcji lub roztworu do infuzji do późniejszego użycia.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

7 marca 2024 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.