

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**ENTYVIO**

300 mg

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

*vedolizumab*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg vedolizumaba.

Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 60 mg vedolizumaba.

Vedolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG<sub>1</sub> proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani kolačić ili prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Ulcerozni kolitis

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

##### Crohnova bolest

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolesti koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor ili na standardnu terapiju ili na antagoniste faktora nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ), te onih koji takvu terapiju nisu podnosili.

##### Pouchitis

Entyvio je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim kroničnim pouchitisom (upalom kirurški načinjene vrećice od tankog crijeva) koji su podvrgnuti proktokolektomiji i analnoj anastomozi ilealne vrećice zbog ulceroznog kolitisa, a koji nisu postigli odgovarajući odgovor ili su izgubili odgovor na terapiju antibioticima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti ili pouchitisa (vidjeti dio 4.4). Bolesnici moraju dobiti uputu o lijeku.

##### Doziranje

*Ulcerozni kolitis*

Preporučeno doziranje kod primjene intravenskog oblika vedolizumaba je 300 mg primijenjenih intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga.

Liječenje u bolesnika s ulceroznim kolitisom potrebno je prekinuti ako se do 10. tjedna liječenja ne utvrdi korist terapije (vidjeti dio 5.1).

Neki bolesnici koji su iskusili smanjenje odgovora mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 300 mg intravenskog vedolizumaba svaka 4 tjedna.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti liječenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom skrbi.

#### Ponovno liječenje

Ako je liječenje prekinuto i treba ga ponovno započeti intravenskim oblikom vedolizumaba, može se razmotriti doziranje svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Razdoblje prekida liječenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 1 godine. Djelotvornost je ponovo uspostavljena bez očitog porasta nuspojava ili reakcija povezanih s infuzijom tijekom ponovnog liječenja vedolizumabom (vidjeti dio 4.8).

#### *Crohnova bolest*

Preporučeno doziranje kod primjene intravenskog oblika vedolizumaba je 300 mg primijenjenih intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, te svakih 8 tjedana nakon toga.

Bolesnici s Crohnovom bolešću kod kojih nije zabilježen odgovor mogu imati koristi od doze intravenskog vedolizumaba u 10. tjednu (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika koji postignu odgovor, liječenje je od 14. tjedna potrebno nastaviti primjenom svakih 8 tjedana. Primjenu u bolesnika s Crohnovom bolešću potrebno je prekinuti ako se do 14. tjedna liječenja ne utvrdi korist terapije (vidjeti dio 5.1).

Neki bolesnici koji su iskusili smanjenje odgovora mogu imati koristi od povećanja učestalosti doziranja na 300 mg lijeka Entyvio svaka 4 tjedna.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje vedolizumabom moguće je smanjiti i/ili prekinuti liječenje kortikosteroidima u skladu sa standardnom skrbi.

#### Ponovno liječenje

Ako je liječenje prekinuto i treba ga ponovo započeti intravenskim oblikom vedolizumaba, može se razmotriti doziranje svaka 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). Razdoblje prekida liječenja u kliničkim ispitivanjima trajalo je do 1 godine. Djelotvornost je ponovo uspostavljena bez očitog porasta nuspojava ili reakcija povezanih s infuzijom tijekom ponovnog liječenja vedolizumabom (vidjeti dio 4.8).

#### *Pouchitis*

Preporučeni režim doziranja intravenskog vedolizumaba je 300 mg intravenskom infuzijom u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 8 tjedana.

Liječenje vedolizumabom treba započeti paralelno sa standardnim liječenjem antibiotikom (npr. četiri tjedna ciprofloksacina) (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti prekid liječenja ako se tijekom 14 tjedana liječenja vedolizumabom ne uoče dokazi o koristi liječenja.

#### Ponovno liječenje

Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika s pouchitisom.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Stariji bolesnici*

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Populacijske farmakokinetičke analize nisu pokazale utjecaj dobi (vidjeti dio 5.2).

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre*

Vedolizumab nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost vedolizumaba u djece u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je isključivo za intravensku primjenu. Mora se rekonstituirati i dodatno razrijediti prije intravenske primjene.

Entyvio 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta. Bolesnici moraju biti pod nadzorom tijekom i nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Intravenski vedolizumab treba primijeniti u zdravstvenoj ustanovi koja je opremljena za zbrinjavanje akutnih reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, za slučaj ako se pojave. Oprema za praćenje i primjenu medicinskih potpornih mjera treba biti spremna kad se primjenjuje intravenski vedolizumab. Sve bolesnike treba neprekidno nadzirati tijekom svake infuzije. Prilikom prve 2 infuzije mora ih se također nadzirati približno 2 sata nakon završetka infuzije radi znakova i simptoma akutnih reakcija preosjetljivosti. Za sve naknadne infuzije, bolesnike treba nadzirati približno 1 sat nakon završetka infuzije.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivosti bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Reakcije povezane s infuzijom i reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su reakcije povezane s infuzijom (RPI) i reakcije preosjetljivosti, koje su većinom bile blage do umjerene (vidjeti dio 4.8). Također su prijavljene reakcije preosjetljivosti u bolesnika koji su prelazili sa supkutanog na intravenski oblik lijeka.

Kod ozbiljnih RPI, anafilaktičkih reakcija ili drugih teških reakcija, primjenu lijeka Entyvio treba odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje (npr. adrenalin i antihistaminici) (vidjeti dio 4.3).

U slučaju blagih do umjerenih RPI, brzina infuzije se može usporiti ili prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje. Nakon što se smire blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, nastavite s infuzijom. Liječnici trebaju razmotriti premedikaciju (npr. s antihistaminicima, hidrokortizonom i/ili paracetamolom) prije sljedeće infuzije u bolesnika s anamnezom blagih do umjerenih reakcija povezanih s infuzijom vedolizumaba kako bi se smanjili njihovi rizici (vidjeti dio 4.8).

#### Infekcije

Vedolizumab je antagonist integrina selektivan za crijeva bez utvrđene sistemske imunosupresivne aktivnosti (vidjeti dio 5.1).

Liječnici trebaju biti svjesni potencijalno povećanog rizika od oportunističkih infekcija ili infekcija za koje su crijeva obrambena barijera (vidjeti dio 4.8). Liječenje vedolizumabom ne smije se započinjati u bolesnika s aktivnim, teškim infekcijama sve dok se infekcije ne stave pod kontrolu, a liječnici trebaju razmotriti odgodu liječenja u bolesnika koji su razvili tešku infekciju dok su na kroničnom liječenju vedolizumabom. Potreban je

oprez kad se razmatra primjena vedolizumaba u bolesnika s kontroliranom kroničnom teškom infekcijom ili anamnezom povratnih teških infekcija. Prije, tijekom i nakon liječenja bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije.

Vedolizumab je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Prije početka liječenja vedolizumabom bolesnike treba probrati na tuberkulozu sukladno lokalnim preporukama. Ako je dijagnosticirana latentna tuberkuloza, potrebno je prije početka liječenja vedolizumabom započeti odgovarajuće antituberkulozno liječenje sukladno lokalnim preporukama. U bolesnika kojima se tuberkuloza dijagnosticira tijekom liječenja vedolizumabom, primjenu vedolizumaba treba prekinuti sve dok se ne izliječi tuberkulozna infekcija.

Neki antagonisti integrina i neki sistemski imunosupresivi povezani su s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML) koja je rijetka i često smrtonosna oportunistička infekcija uzrokovana virusom John Cunningham (JC). Vežanjem na integrin  $\alpha_4\beta_7$  izražen na limfocitima u crijevima, vedolizumab iskazuje imunosupresivni učinak specifično na crijeva. Iako nije uočen sustavni imunosupresivni učinak u zdravih ispitanika, sistemski učinci na imunološki sustav bolesnika s upalnom bolešću crijeva nisu poznati.

Zdravstveni radnici moraju u bolesnika koji primaju vedolizumab pratiti pojavu ili pogoršanje neuroloških znakova i simptoma te uputiti bolesnika neurologu ako se oni pojave. Ako se sumnja na PML, potrebno je obustaviti liječenje vedolizumabom; u slučaju potvrde, liječenje se mora trajno prekinuti.

#### Maligne bolesti

Rizik malignih bolesti povećan je u bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću. Imunomodulatorni lijekovi mogu povećati rizik od malignih bolesti (vidjeti dio 4.8).

#### Prethodna i istovremena uporaba bioloških lijekova

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni vedolizumaba u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom ili rituksimabom. Potreban je oprez kad se razmatra uporaba vedolizumab u ovih bolesnika.

Bolesnici prethodno izloženi natalizumabu trebali bi pričekati najmanje 12 tjedana prije početka liječenja vedolizumabom, osim ako bolesnikovo kliničko stanje ne iziskuje drugačije.

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o istodobnoj primjeni vedolizumaba s biološkim imunosupresivima. Stoga se uporaba vedolizumaba u takvih bolesnika ne preporučuje.

#### Živa i peroralna cjepiva

U placebom kontroliranim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, pojedinačna doza od 750 mg vedolizumaba nije smanjila stopu zaštitne imunosti na virus hepatitisa B u ispitanika koji su cijepljeni intramuskularno s 3 doze rekombinantnog površinskog antigena virusa hepatitisa B. Ispitanici izloženi vedolizumabu imali su niže stope serokonverzije nakon primanja umrtvljenih, peroralnih cjepiva protiv kolere. Utjecaj na druga peroralna i nazalna cjepiva nije poznat. Preporučuje se da se svi bolesnici odgovarajuće procijepi sukladno važećim smjernicama za imunizaciju prije početka liječenja vedolizumabom. Bolesnici koji primaju vedolizumab mogu nastaviti primati neživa cjepiva. Nema podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika koji primaju vedolizumab.

Cjepivo protiv gripe treba primijeniti injekcijom u skladu s rutinskom kliničkom praksom. Druga živa cjepiva mogu se davati istovremeno s vedolizumabom samo ako koristi jasno nadmašuju rizike.

#### Indukcija remisije Crohnove bolesti

Indukcija remisije kod Crohnove bolesti može u nekih bolesnika trajati do 14 tjedana. Razlozi za to nisu potpuno poznati i možda su u vezi s mehanizmom djelovanja. To se mora uzeti u obzir, posebno u bolesnika s izrazito aktivnom bolešću na početku koja nije prethodno liječena TNF $\alpha$  antagonistima. (vidjeti također dio 5.1).

Eksplorativne analize podskupina iz kliničkih ispitivanja kod Crohnove bolesti ukazuju da vedolizumab primijenjen u bolesnika bez istodobnog liječenja kortikosteroidima može biti manje djelotvoran u indukciji remisije Crohnove bolesti nego u bolesnika koji već istodobno uzimaju kortikosteroide (bez obzira na istodobno uzimanje imunomodulatora; vidjeti dio 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Vedolizumab je ispitan u odraslih bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću uz istovremenu primjenu kortikosteroida, imunomodulatora (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) te aminosalicilata. Farmakokinetičke populacijske analize ukazuju da istodobna primjena takvih lijekova nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku vedolizumaba.

U odraslih bolesnika s pouchitisom, vedolizumab je primjenjivan istodobno s antibioticima (vidjeti dio 5.1). Farmakokinetika vedolizumaba u bolesnika s pouchitisom nije ispitana (vidjeti dio 5.2).

Učinak vedolizumaba na farmakokinetiku često istodobno primjenjivanih lijekova nije ispitan.

#### Cijepljenja

Živa cjepiva, posebice živa peroralna cjepiva, treba koristiti oprezno kod istodobne primjene vedolizumaba (vidjeti dio 4.4).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 18 tjedana nakon zadnjeg liječenja.

#### Trudnoća

Podaci o primjeni vedolizumaba u trudnica su ograničeni.

U malom prospektivnom opservacijskom ispitivanju stopa velikih urođenih mana bila je 7,4% u 99 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih vedolizumabom i 5,6% u 76 žena s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću liječenih drugim biološkim lijekovima (prilagođeni relativni rizik (RR) 1,07, 95%, interval pouzdanosti (CI): 0,33, 3,52).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vedolizumaba tijekom trudnoće, osim kad korist jasno nadilazi bilo koji potencijalni rizik i za majku i za fetus.

#### Dojenje

Zabilježena je prisutnost vedolizumaba u majčinom mlijeku. Učinak vedolizumaba na dojenje djece i učinci na proizvodnju mlijeka nisu poznati. U ispitivanju laktacije samo na mlijeku kojim se procjenjivala koncentracija vedolizumaba u majčinom mlijeku došla s aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću koje su primale vedolizumab, koncentracija vedolizumaba u ljudskom majčinom mlijeku bila je približno 0,4% do 2,2% koncentracije u majčinom serumu, dobivene iz povijesnih ispitivanja vedolizumaba. Procijenjena prosječna dnevna doza vedolizumaba koju je dijete unijelo jest 0,02 mg/kg/dan, što je približno 21% prosječne dnevne doze majke, prilagođene tjelesnoj težini.

Prilikom primjene vedolizumaba u žena koje doje potrebno je uzeti u obzir korist liječenja za ženu i potencijalni rizik po dojenče.

#### Plodnost

Nema podataka o utjecaju vedolizumaba na plodnost u ljudi. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu formalno procijenjeni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vedolizumab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima jer je omaglica zapažena u malom broju bolesnika.

### **4.8 Nuspojave**

## Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva, bronhitis, influenza i sinusitis), glavobolja, mučnina, pireksija, umor, kašalj, artralgiya.

Reakcije povezane s infuzijom (sa simptomima kao što su dispneja, bronhospazam, urtikarija, naleti crvenila, osip te povećan krvni tlak i povećana srčana frekvencija) također su prijavljene u bolesnika liječenih vedolizumabom.

## Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i praćenju lijeka nakon stavljanja u promet, a prikazan je prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kriterijima učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često

( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava(e)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	nazofaringitis
	Često	pneumonija, infekcija uzrokovana bakterijom <i>Clostridium difficile</i> , bronhitis, gastroenteritis, infekcija gornjeg dišnog sustava, gripa, sinusitis, faringitis, herpes zoster
	Manje često	infekcija dišnog sustava, vulvovaginalna kandidijaza, oralna kandidijaza,
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	parestezija
Poremećaji oka	Manje često	zamućen vid
Krvožilni poremećaji	Često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	bol u ždrijelu i grkljanu, nazalna kongestija, kašalj
	Nepoznato	intersticijska plućna bolest
Poremećaji jetre i žući	Često	povišeni enzimi jetre
	Vrlo rijetko	hepatitis

Poremećaji probavnog sustava	Često	analni apsces, analna fisura, mučnina, dispepsija, konstipacija, abdominalna distenzija, flatulencija, hemoroidi, rektalno krvarenje*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, pruritus, ekcem, eritem, noćno znojenje, akne
	Manje često	folikulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	artralgija
	Često	mišićni spazmi, bolovi u leđima, mišićna slabost, umor, bol u ekstremitetima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	pireksija, reakcije povezane s infuzijom* (astenija* i nelagoda u prsnoj koži*), reakcija na mjestu primjene infuzije (uključujući: bol na mjestu infuzije i nadraženost mjesta infuzije)
	Manje često	zimica, osjećaj hladnoće
*Prijavljeno u EARNEST ispitivanju primjene kod pouchitisa		

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Reakcije koje su povezane s infuzijom*

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i GEMINI 2, (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), 4% bolesnika liječenih intravenskim oblikom vedolizumaba i 3% bolesnika liječenih placebom imali su nuspojave koje su ispitivači definirali kao reakciju povezanu s infuzijom (RPI) (vidjeti dio 4.4).

Nijedan individualni standardni pojam prijavljen kao RPI nije se dogodio u stopi većoj od 1%. Većina RPI bilo je blagog do umjerenog intenziteta, a < 1% reakcija rezultiralo je prekidom ispitivanog liječenja. Uočene RPI općenito su se povukle bez intervencija ili uz minimalne intervencije nakon infuzije. Većina reakcija povezanih s infuzijom dogodila se unutar prva 2 sata. Od onih bolesnika koji su imali reakcije povezane s infuzijom, oni koji su primili intravenski vedolizumab imali su više reakcija povezanih s infuzijom unutar prva 2 sata u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo te su doživjeli s infuzijom povezane reakcije. Većina reakcija povezanih s infuzijom nisu bile ozbiljne i dogodile su se tijekom infuzije ili unutar prvog sata nakon dovršetka infuzije.

Jedna ozbiljna nuspojava obilježena kao RPI prijavljena je kod bolesnika s Crohnovom bolešću tijekom druge infuzije (prijavljeni simptomi bili su dispneja, bronhospazam, urtikarija, naleti crvenila, osip, te povećani krvni tlak i povećana frekvencija srca) te je uspješno izliječena uz prekid infuzije i liječenje antihistaminikom i intravenskim hidrokortizonom. U bolesnika koji su primali intravenski vedolizumab u tjednima 0. i 2., nakon čega je primijenjen placebo, nije uočeno povećanje stope RPI nakon ponovnog liječenja intravenskim vedolizumabom nakon gubitka odgovora.

U kontroliranom ispitivanju EARNEST (pouchitis) s intravenskim vedolizumabom, reakcije preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom, prijavljene su u 3 od 51 ispitanika (5,9%) u skupini koja je primala vedolizumab i u 2 od 51 ispitanika (3,9%) u skupini s placebom. Pojedinačni preporučeni pojmovi uključivali su

ulceraciju u ustima, oticanje, periferni edem, nelagodu u prsnom košu, asteniju, akutnu ozljedu bubrega, opstruktivni poremećaj dišnih putova i navale crvenila. Svi događaji prijavljeni su kao blagi do umjereni po intenzitetu, nijedan se nije smatrao ozbiljnim i nijedan nije rezultirao prekidom ispitivanja.

### *Infekcije*

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), s intravenskim vedolizumabom, stopa infekcija iznosila je 0,85 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,70 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebom. Infekcije su se prvenstveno sastojale od nazofaringitisa, infekcije gornjeg dišnog sustava, sinusitisa te infekcije mokraćnog sustava. Većina bolesnika nastavila je liječenje vedolizumabom nakon povlačenja infekcije.

U kontroliranim ispitivanjima GEMINI 1 i 2 s intravenskim vedolizumabom, stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 0,07 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih vedolizumabom te 0,06 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih placebom. Tijekom vremena nije bilo značajnog porasta u stopi ozbiljnih infekcija.

U kontroliranom ispitivanju EARNEST (pouchitis) s intravenskim vedolizumabom, samo je 1 od 51 ispitanika (2,0%) u skupini koja je primala vedolizumab doživio ozbiljnu infekciju gastroenteritisa. Ispitanik je hospitaliziran radi promatranja, oporavio se od događaja i završio ispitivanje.

U kontroliranim, otvorenim ispitivanjima (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest) intravenskog vedolizumaba u odraslih prijavljene su ozbiljne infekcije koje uključuju tuberkulozu, sepsu (ponekad smrtonosnu), sepsu uzrokovanu salmonelom, meningitis uzrokovan listerijom i kolitis uzrokovan citomegalovirusom.

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), stopa infekcija u bolesnika liječenih vedolizumabom s BMI indeksom od 30 kg/m<sup>2</sup> i većim je bila viša nego u onih čiji je BMI bio niži od 30 kg/m<sup>2</sup>.

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest), prijavljena je nešto veća incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih vedolizumabom koji su prethodno bili izloženi liječenju antagonistima TNF $\alpha$  u usporedbi s bolesnicima koji prethodno nisu liječeni antagonistima TNF $\alpha$ .

### *Zloćudne bolesti*

Ukupno gledano, rezultati kliničkog programa dosad ne ukazuju na povećani rizik zloćudnih bolesti uz liječenje vedolizumabom; međutim, broj zloćudnih bolesti bio je mali, a dugoročna izloženost ograničena. Procjene dugoročne sigurnosti su u tijeku.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba) popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim su ispitivanjima primjenjivane intravenske doze do 10 mg/kg (približno 2,5 puta više od preporučene doze). U kliničkim ispitivanjima nije opažena toksičnost koja bi zahtijevala ograničenje doze.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG05. ENTYVIO (vedolizumab) je biološki lijek.

### Mehanizam djelovanja

Vedolizumab je biološki imunosupresiv selektivan za crijeva. To je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na integrin  $\alpha_4\beta_7$  koji je pretežno prisutan na pomagačkim T limfocitima u crijevima. Vežanjem na  $\alpha_4\beta_7$  na određenim limfocitima vedolizumab inhibira adheziju tih stanica na mukozno adresinsku staničnu adhezijsku molekulu-1 (MAdCAM-1), ali ne i na vaskularnu staničnu adhezijsku molekulu-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 je uglavnom prisutna na

endotelnim stanicama crijeva i igra ključnu ulogu u naseljavanju T limfocita u tkiva probavnog trakta. Vedolizumab se ne veže na integrine  $\alpha_4\beta_1$  i  $\alpha_E\beta_7$  niti inhibira njihovu funkciju.

Integrin  $\alpha_4\beta_7$  je izražen na izdvojenom podskupu memorijskih pomagačkih T limfocita koji pretežno migriraju u probavni (GI) sustav i uzrokuju upalu koja je karakteristična za ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, koji su oboje kronična, upalna, imunološki posredovana stanja probavnog trakta. Vedolizumab smanjuje gastrointestinalnu upalu kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću i pouchitisom. Inhibirajući interakciju  $\alpha_4\beta_7$  s MAdCAM-1 vedolizumab sprječava transmigraciju crijevnih memorijskih pomagačkih T limfocita kroz vaskularni endotel u parenhimsko tkivo kod nehumanih primata, te potiče reverzibilno trostruko povećanje broja tih stanica u perifernoj krvi. Mišji prekursor vedolizumaba ublažio je upalu u probavnom sustavu kod kolitičnih majmuna vrste pinč tamarina koji služe kao model za ulcerozni kolitis.

U zdravih ispitanika, bolesnika s ulceroznim kolitisom ili bolesnika s Crohnovom bolešću vedolizumab ne povisuje razine neutrofila, bazofila, eozinofila, B pomagačkih i citotoksičnih T limfocita, ukupnih memorijskih pomagačkih T limfocita, monocita ili prirodnih stanica ubojica u perifernoj krvi bez uočene leukocitoze.

Vedolizumab nije utjecao na imunološki nadzor i upalu središnjeg živčanog sustava kod eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa u nehumanih primata, modela za multiplu sklerozu. Vedolizumab nije utjecao na imunološke odgovore na provokaciju antigenom u dermisu i mišićima (vidjeti dio 4.4). Nasuprot tome, vedolizumab je inhibirao imunološki odgovor na gastrointestinalnu provokaciju antigenom u ljudskih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.4).

### Imunogenost

Tijekom liječenja vedolizumabom mogu se razviti protutijela na vedolizumab, od kojih je većina neutralizirajuća. Stvaranje anti-vedolizumab protutijela povezano je s povećanim klirensom vedolizumaba i nižim stopama kliničke remisije.

U ispitanika s anti-vedolizumab protutijelima su nakon primjene infuzije vedolizumaba prijavljene reakcije povezane s infuzijom.

### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom u dozama od 0,2 do 10 mg/kg kod bolesnika je uočeno zasićenje receptora  $\alpha_4\beta_7$  veće od 95% na podskupinu cirkulirajućih limfocita uključenih u imunološki nadzor crijeva.

Vedolizumab nije utjecao na promet  $CD4^+$  i  $CD8^+$  limfocita u CNS-u što je vidljivo izostankom

promjene u omjeru  $CD4^+/CD8^+$  u cerebrospinalnoj tekućini prije i nakon primjene vedolizumaba kod zdravih ljudskih dobrovoljaca. Ovi su podatci dosljedni s ispitivanjima kod nehumanih primata u kojima nisu zabilježeni učinci na imunološki nadzor središnjeg živčanog sustava.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Ulcerozni kolitis*

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (prema Mayo ocjeni rezultat od 6 do 12, endoskopski podrezultat  $\geq 2$ ) dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su ocijenjene mjere ishoda za djelotvornost u 6. i 52. tjednu (GEMINI 1).

Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagonist TNF $\alpha$  infliksimab (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze oralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora.

Za procjenu mjera ishoda u 6. tjednu, 374 bolesnika su dvostruko-slijepo randomizirana (3:2) za primanje vedolizumaba 300 mg ili placeba u 0. i 2. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata za  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$  od početnih vrijednosti s popratnim smanjenjem podrezultata rektalnog krvarenja od  $\geq 1$  boda ili apsolutnim podrezultatom rektalnog krvarenja od  $\leq 1$  boda) u 6. tjednu. Tablica 2 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

**Tablica 2. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 6. tjednu**

Mjera ishoda	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinički odgovor	26%	47%*
Klinička remisija <sup>§</sup>	5%	17%†
Cijeljenje sluznice <sup>¶</sup>	25%	41%‡

\*p < 0,0001

†p  $\leq$  0,001

‡p < 0,05

§Klinička remisija: Ukupni Mayo rezultat  $\leq$  2 boda i bez individualnog podrezultata > 1 boda

¶Cijeljenje sluznice: Mayo endoskopski podrezultat  $\leq$  1 boda

Povoljni učinak vedolizumaba na klinički odgovor, remisiju i cijeljenje sluznice uočen je i kod bolesnika koji nisu prethodno uzimali antagoniste TNF $\alpha$  kao i kod onih s neuspješnom prethodnom terapijom TNF $\alpha$  antagonistima.

U ispitivanju GEMINI 1, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko-slijepo randomizirani za primanje vedolizumaba 300 mg ili placeba, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu učinkovitosti u 52. tjednu, 373 bolesnika iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor u 6. tjednu randomizirani su na dvostruko-slijepi način (1:1:1) za jedan od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Počevši od 6. tjedna, od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i postigli klinički odgovor, tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Tablica 3 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda.

**Tablica 3. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 1 u 52. tjednu**

Mjera ishoda	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 122	Vedolizumab i.v. svakih 4 tjedna n = 125
Klinička remisija	16%	42%†	45%†
Trajni klinički odgovor <sup>¶</sup>	24%	57%†	52%†
Cijeljenje sluznice	20%	52%†	56%†
Trajna klinička remisija <sup>#</sup>	9%	20%§	24%‡
Klinička remisija bez kortikosteroida <sup>•</sup>	14%	31%§	45%†

\*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su bili randomizirani da primaju placebo od 6. do 52. tjedna.

†p < 0,0001

‡p < 0,001

§p < 0,05

¶Trajni klinički odgovor: klinički odgovor u tjednima 6. i 52.

#Trajna klinička remisija: klinička remisija u tjednima 6. i 52.

•Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i počevši od 6. tjedna prekinuli njihovo uzimanje i bili su u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Broj bolesnika bio je n = 72 za placebo, n = 70 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 73 za vedolizumab svaka 4 tjedna

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. Približno jedna trećina bolesnika nije odgovorila na prethodno liječenje antagonistom TNF $\alpha$ . Od tih bolesnika, 37% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 35% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 5% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. U bolesnika koji prethodno nisu odgovorili na liječenje antagonistom TNF $\alpha$  uočeno je, u skupini koja je primala vedolizumab

svakih 8 tjedana, vedolizumab svakih 4 tjedna odnosno placebo svakih četiri tjedna, poboljšanje u trajnom kliničkom odgovoru (47%, 43%, 16%), cijeljenju sluznice (42%, 48%, 8%), trajnoj kliničkoj remisiji (21%, 13%, 3%) i kliničkoj remisiji bez kortikosteroida (23%, 32%, 4%).

Bolesnici kod kojih nije postignut odgovor na liječenje u 6. tjednu nastavili su ispitivanje, te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Klinički odgovor temeljem djelomičnog Mayo rezultata postignut je u 10. i 14. tjednu kod većeg udjela bolesnika liječenih vedolizumabom (32% odnosno 39%) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (15% odnosno 21%).

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primiti vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 25% bolesnika u 28. tjednu i 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu te su potom randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primiti vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 45% bolesnika u 28. tjednu i kod 36% u 52. tjednu.

U otvorenom nastavku ispitivanja korist liječenja vedolizumabom, procijenjena prema djelomičnom Mayo rezultatu, kliničkoj remisiji i kliničkom odgovoru, bila je prisutna do 196. tjedna.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. *Health-related quality of life*, HRQOL) procijenjena je Upitnikom o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), instrumentom specifičnim za bolest, te upitnicima SF-36 i EQ-5D koji se smatraju općim instrumentima. Eksplorativne analize pokazuju da su u 6. i 52. tjednu prema rezultatima upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, svim podljestvicama IBDQ (simptomi na crijevima, sistemska funkcija, emocionalna funkcija i društvena funkcija) te svih podljestvica SF-36 uključujući i Sažetak fizičke komponente (PCS) i Sažetak mentalne komponente (MCS), u skupinama koje su primale vedolizumab zabilježena klinički značajna poboljšanja koja su bila značajno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

### *Crohnova bolest*

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s umjereno do izrazito aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [CDAI] 220 do 450) ispitane su u 2 ispitivanja (GEMINI 2 i 3). Uključeni bolesnici nisu odgovorili na barem jednu standardnu terapiju, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i/ili antagoniste TNF $\alpha$  (uključujući i bolesnike bez odgovora na primarno liječenje). Bile su dopuštene istovremene stabilne doze peroralnih kortikosteroida, imunomodulatora i antibiotika.

Ispitivanje GEMINI 2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje za procjenu mjera ishoda djelotvornosti u 6. i 52. tjednu. Bolesnici (n = 368) su dvostruko slijepo randomizirani (3:2) za primanje 2 doze vedolizumaba 300 mg ili placeba u 0. i 2. tjednu. Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (definiran kao rezultat CDAI  $\leq$  150 bodova) u 6. tjednu i udio bolesnika s pojačanim kliničkim odgovorom (definiran kao smanjenje od  $\geq$  100 bodova na rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu (vidjeti tablicu 4).

U ispitivanju GEMINI 2, dvije kohorte bolesnika primile su vedolizumab u 0. i 2. tjednu: u kohorti 1 bolesnici su dvostruko slijepo randomizirani za primanje bilo vedolizumaba 300 mg ili placeba, a bolesnici iz kohorte 2 su otvoreno liječeni vedolizumabom 300 mg. Za procjenu djelotvornosti u 52. tjednu, 461 bolesnik iz kohorte 1 i 2 koji su liječeni vedolizumabom i koji su postigli klinički odgovor (definiran kao smanjenje od  $\geq$  70 bodova u rezultatu CDAI u odnosu na vrijednosti prije početka ispitivanja) u 6. tjednu, dvostruko slijepo su randomizirani (1:1:1) u jedan od sljedećih režima počevši od 6. tjedna: vedolizumab 300 mg svakih 8 tjedana, vedolizumab 300 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna. Od bolesnika koji su uzimali kortikosteroide i u 6. tjednu su pokazivali klinički odgovor tražilo se da počnu smanjivati dozu kortikosteroida. Primarna mjera ishoda bio je omjer bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu (vidjeti tablicu 5).

Ispitivanje GEMINI 3 bilo je drugo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje za ocjenu djelotvornosti u 6. i 10. tjednu na podskupini bolesnika koji su definirani kao oni koji nisu odgovorili na barem 1 standardno liječenje i na liječenje antagonistima TNF $\alpha$  (uključujući bolesnike bez odgovora na primarno liječenje) kao i u ukupnoj populaciji koja je također uključivala bolesnike koji nisu odgovorili na barem 1 standardnu terapiju i prije nisu primali terapiju antagonistima TNF $\alpha$ . Bolesnici (n = 416), među kojima približno 75% njih nije odgovorilo na terapiju antagonistima TNF $\alpha$ , su dvostruko slijepo randomizirani (1:1) za

primanje ili vedolizumaba 300 mg ili placebo u 0., 2. i

6. tjednu. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kliničkoj remisiji u

6. tjednu u subpopulaciji bolesnika koji nisu reagirali na antagonist TNF $\alpha$ . Kao što je navedeno u tablici 4, iako primarna mjera ishoda nije ostvarena, eksplorativne analize pokazuju da su uočeni klinički značajni rezultati.

**Tablica 4. Rezultati djelotvornosti u ispitivanjima GEMINI 2 i 3 u 6. i 10. tjednu**

Mjera ishoda ispitivanja	Placebo	Vedolizumab i.v.
<b>Ispitivanje GEMINI 2</b>		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima)	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima)	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Promjena razine serumskog C-reaktivnog proteina u odnosu na vrijednosti prije ispitivanja do 6. tjedna, medijan ( $\mu\text{g/mL}$ )		
Ukupno‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
<b>Ispitivanje GEMINI 3</b>		
Klinička remisija, 6. tjedan		
Ukupno‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$ ¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima)	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinička remisija, 10. tjedan		
Ukupno	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$ ¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima)	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Održana klinička remisija#¶		
Ukupno	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$ ¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima)	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pojačani klinički odgovor, 6. tjedan		
Ukupno^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neuspjeh liječenja antagonistom (antagonistima) TNF $\alpha$ ‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Bez prethodnog liječenja TNF $\alpha$ antagonistom (antagonistima) ^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

\*p &lt; 0,05

†nije statistički značajno

‡sekundarnu mjeru ishod treba gledati kao eksplorativnu putem prethodno navedenog postupka statističkog testiranja

§nije statistički značajno, druge mjere ishoda stoga nisu statistički testirane

¶n = 157 za placebo i n = 158 za vedolizumab

#Održana klinička remisija: klinička remisija u 6. i 10. tjednu

^Eksplorativna mjera ishoda

**Tablica 5. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GEMINI 2 u 52. tjednu**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. svakih 8 tjedana n = 154	Vedolizumab i.v. svaka 4 tjedna n = 154
Klinička remisija	22%	39% <sup>†</sup>	36% <sup>‡</sup>
Pojačani klinički odgovor	30%	44% <sup>‡</sup>	45% <sup>‡</sup>
Klinička remisija bez kortikosteroida <sup>§</sup>	16%	32% <sup>‡</sup>	29% <sup>‡</sup>
Trajna klinička remisija <sup>¶</sup>	14%	21%	16%

\*Skupina koja je primala placebo uključuje one ispitanike koji su primali vedolizumab u 0. i 2. tjednu te su randomizirani za primanje placeba od 6. do 52. tjedna.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Klinička remisija bez kortikosteroida: Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje koristili peroralne kortikosteroide i koji su počevši od 6. tjedna prekinuli liječenje kortikosteroidima, te su bili u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Brojevi bolesnika bili su n = 82 za placebo, n = 82 za vedolizumab svakih 8 tjedana i n = 80 za vedolizumab svaka 4 tjedna

<sup>¶</sup>Trajna klinička remisija: Klinička remisija kod ≥ 80% studijskih posjeta uključujući završni posjet (tjedan 52)

Eksplorativne analize istražile su djelovanje istovremene primjene kortikosteroida i imunomodulatora na indukciju remisije s vedolizumabom. Kombinirana terapija, najviše s istovremeno primijenjenim kortikosteroidima, čini se djelotvornija u indukciji remisije u Crohnoj bolesti od vedolizumaba samog ili s istovremeno primjenjivanim imunomodulatorima, koji su pokazali manju razliku u stopi remisije u odnosu na placebo. Stopa kliničke remisije u ispitivanju GEMINI 2 u 6. tjednu iznosila je 10% (razlika u odnosu na placebo bila je 2%, 95%-tni interval pouzdanosti: -6, 10) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi sa 20% (razlika u odnosu na placebo 14%, 95%-tni interval pouzdanosti: - 1, 29) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. U 6. i 10. tjednu ispitivanja GEMINI 3 odgovarajuće stope kliničke remisije iznosile su 18% (razlika u odnosu na placebo 3%, 95%-tni interval pouzdanosti:

-7, 13) i 22% (razlika u odnosu na placebo 8%, 95%-tni interval pouzdanosti: - 3, 19) kad se terapija primjenjivala bez kortikosteroida u usporedbi s 20% (razlika u odnosu na placebo 11%, 95%-tni interval pouzdanosti: 2, 20) i 35% (razlika u odnosu na placebo 23%, 95%-tni interval pouzdanosti: 12, 33) uz istovremenu primjenu kortikosteroida. Ti su učinci zabilježeni bez obzira na to jesu li se istovremeno primjenjivali i imunomodulatori ili nisu.

Eksplorativne analize daju dodatne podatke o ključnim ispitivanim subpopulacijama. U ispitivanju GEMINI 2 približno polovica bolesnika prethodno nije odgovorila na terapiju antagonistom TNF $\alpha$ . Od ovih bolesnika, 28% onih koji su primali vedolizumab svakih 8 tjedana, 27% onih koji su primali vedolizumab svaka 4 tjedna, te 13% onih koji su primali placebo postiglo je kliničku remisiju u 52. tjednu. Pojačani klinički odgovor postignut je u 29%, 38% odnosno 21% bolesnika, a klinička remisija bez kortikosteroida postignuta je kod 24%, 16% odnosno 0% bolesnika.

Bolesnici koji nisu postigli odgovor u 6. tjednu u ispitivanju GEMINI 2 zadržani su u ispitivanju te su primali vedolizumab svaka 4 tjedna. Pojačani klinički odgovor uočen je u 10. i 14. tjednu u većem udjelu za bolesnike liječene vedolizumabom 16% odnosno 22%, u usporedbi sa bolesnicima koji su primali placebo 7% odnosno 12%. Nije bilo klinički značajne razlike u kliničkoj remisiji između skupina u ovim vremenskim točkama. Analize kliničke remisije u 52. tjednu u bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u 6. tjednu već su odgovor postigli u 10. ili 14. tjednu ukazuju da bolesnici s Crohnovom bolešću koji ne odgovore na liječenje mogu imati koristi od doze vedolizumaba u 10. tjednu.

Bolesnici koji su izgubili odgovor na vedolizumab pri liječenju svakih 8 tjedana u ispitivanju GEMINI 2, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 23% bolesnika u 28. tjednu, te kod 32% bolesnika u 52. tjednu.

Bolesnici koji su postigli klinički odgovor nakon primanja vedolizumaba u 0. i 2. tjednu i potom su randomizirani u skupinu koja je primala placebo (od 6. do 52. tjedna) te su izgubili odgovor na liječenje, mogli su ući u otvoreni nastavak ispitivanja i primati vedolizumab svaka 4 tjedna. Kod tih bolesnika klinička remisija postignuta je kod 46% bolesnika u 28. tjedna te kod 41% bolesnika u 52. tjedna.

U ovom otvorenom nastavku ispitivanja klinička remisija i klinički odgovor zabilježeni su u bolesnika do 196. tjedna.

Eksplorativne analize pokazale su da su u ispitivanju GEMINI 2 uočena klinički značajna poboljšanja uz

vedolizumab primijenjen svaka 4 tjedna i svakih 8 tjedana i ta su poboljšanja bila znatno veća u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo od početka do 52. tjedna prema ljestvicama EQ-5D i EQ-5D VAS, ukupnom IBDQ rezultatu, te IBDQ podljestvicama za crijevne simptome i sistemsku funkciju.

### Pouchitis

Djelotvornost i sigurnost intravenskog vedolizumaba u liječenju odraslih bolesnika s kroničnim pouchitisom dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem se procjenjivala djelotvornost u 14. i 34. tjednu (EARNEST). Uključeni bolesnici bili su podvrgnuti proktokolektomiji i analnoj anastomozi ilealne vrećice (engl. *ileal pouch anal anastomosis*, IPAA) zbog ulceroznog kolitisa najmanje godinu dana prije randomizacije i razvili su aktivni kronični pouchitis definiran kao ovisan o antibioticima (rekurentan) ili otporan na antibiotike, s početnim rezultatom modificiranog indeksa aktivnosti pouchitisa (mPDAI)  $\geq 5$  i endoskopskim podrezultatom  $\geq 2$ . Svi su bolesnici istodobno primali antibiotsku terapiju ciprofloksacinom od 500 mg dvaput dnevno od početka liječenja do 4. tjedna. Bolesnici su tijekom ispitivanja primali dodatne antibiotike prema potrebi, uključujući zbog pogoršanja pouchitisa.

Bolesnici (n = 102) randomizirani su (1:1) za primanje intravenskog vedolizumaba 300 mg ili intravenskog placeba u 0., 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga, do 30. tjedna. Primarna mjera ishoda bila je klinička remisija (definirana kao mPDAI rezultat  $< 5$  i smanjenje ukupnog rezultata mPDAI za  $\geq 2$  boda u odnosu na početnu vrijednost) u 14. tjednu. Tablica 6 prikazuje rezultate primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 14. tjednu, a Tablica 7 prikazuje rezultate sekundarnih mjera ishoda u 34. tjednu.

**Tablica 6. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju EARNEST u 14. tjednu**

Mjera ishoda	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Razlika Vedolizumab-placebo (95% CI) [postotni bodovi]
Klinička remisija*	9,8%	31,4% <sup>†</sup>	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisija <sup>‡</sup>	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Klinički odgovor <sup>§</sup>	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

\*Klinička remisija definira se kao rezultat mPDAI  $< 5$  i umanjenje ukupnog rezultata mPDAI za  $\geq 2$  boda od početnih vrijednosti

<sup>†</sup>p  $< 0,05$

<sup>‡</sup>PDAI remisija definira se kao rezultat PDAI  $< 7$  i umanjenje rezultata PDAI za  $\geq 3$  boda od početnih vrijednosti

<sup>§</sup>Klinički odgovor definira se kao smanjenje rezultata mPDAI za  $\geq 2$  boda od početnih vrijednosti

**Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju EARNEST u 34. tjednu**

Mjera ishoda	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Razlika Vedolizumab-placebo (95% CI) [postotni bodovi]
Klinička remisija*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisija <sup>‡</sup>	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Klinički odgovor <sup>§</sup>	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

\*Klinička remisija definira se kao rezultat mPDAI  $< 5$  i umanjenje ukupnog rezultata mPDAI za  $\geq 2$  boda od početnih vrijednosti

<sup>‡</sup>PDAI remisija definira se kao rezultat PDAI  $< 7$  i umanjenje rezultata PDAI za  $\geq 3$  boda od početnih vrijednosti

<sup>§</sup>Klinički odgovor definira se kao smanjenje rezultata mPDAI za  $\geq 2$  boda od početnih vrijednosti

Približno dvije trećine bolesnika prethodno je (za ulcerozni kolitis ili pouchitis) primilo terapiju TNF antagonistima (33 u skupini liječenoj vedolizumabom i 31 u skupini s placebo). Među tim bolesnicima, 33,3% onih u skupini s vedolizumabom postiglo je kliničku remisiju u 14. tjednu, u usporedbi s 9,7% u skupini s placebo.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vedolizumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u ulceroznom kolitisu, Crohnovoj bolesti i pouchitisu (za informacije o primjeni u djece vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika pojedinačne i uzastopnih doza vedolizumaba ispitana je na zdravim dobrovoljcima te u bolesnika s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

Farmakokinetika vedolizumaba nije ispitana u bolesnika s pouchitisom, ali se očekuje sličnost s bolesnicima s umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću.

U bolesnika koji su primili 300 mg vedolizumaba kao polusatnu intravensku infuziju u 0. i 2. tjednu, srednja vrijednost najniže serumske koncentracije u 6. tjednu bila je 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) kod ulceroznog kolitisa i 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) kod Crohnove bolesti. U ispitivanjima s intravenskim vedolizumabom, počevši od 6. tjedna, bolesnici su primali 300 mg vedolizumaba intravenski svakih 8 ili 4 tjedna. U bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) odnosno 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). U bolesnika s Crohnovom bolešću, srednja vrijednost najniže ravnotežne serumske koncentracije bila je 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) odnosno 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).

#### Distribucija

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

Vedolizumab ne prolazi krvno-moždanu barijeru nakon intravenske primjene. Vedolizumab 450 mg primijenjen intravenski nije detektiran u cerebrospinalnoj tekućini zdravih ispitanika.

#### Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima o intravenskoj i supkutanoj primjeni ukazuju da je klirens vedolizumaba približno 0,162 l/dan (putem linearne eliminacije) i da je poluživot u serumu 26 dana. Točan put eliminacije vedolizumaba nije poznat. Analize populacijske farmakokinetike ukazuju na to da, iako niske razine albumina, povećana tjelesna težina i prethodno

liječenje lijekovima protiv TNF mogu povećati klirens vedolizumaba, jačina njihovih učinaka ne smatra se klinički značajnom.

#### Linearnost

Vedolizumab je iskazao linearnu farmakokinetiku pri serumskim koncentracijama većim od 1 µg/ml. Posebne skupine bolesnika

Dob ne utječe na klirens vedolizumaba kod bolesnika s ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću na temelju analiza populacijske farmakokinetike. Nema očekivanja da dob utječe na klirens vedolizumaba u bolesnika s pouchitisom. Nisu provedena službena ispitivanja procjene učinaka oštećenja bubrega ili jetre na farmakokinetiku vedolizumaba.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Dugoročna ispitivanja vedolizumaba na životinjama za procjenu njegovog kancerogenog potencijala nisu provedena jer farmakološki modeli odgovora na monoklonska protutijela ne postoje. Kod vrsta koje su farmakološki reagirale na liječenje (majmuni roda cynomolgus (makaki majmuni)) nije bilo dokaza stanične hiperplazije ili sustavne imunomodulacije koja bi mogla biti povezana s onkogenezom u 13- i 26- otjednim toksikološkim ispitivanjima. Nadalje, nisu otkriveni učinci vedolizumaba na brzinu proliferacije ili citotoksičnost staničnih linija humanih tumora koje eksprimiraju integrin  $\alpha_4\beta_7$  in vitro.

Na životinjama nisu provedena ispitivanja plodnosti s vedolizumabom. Ne može se donijeti konačan zaključak o reproduktivnim organima mužjaka kod ispitivanja toksičnosti ponovljene doze na makaki majmunima. S obzirom da se vedolizumab ne veže na tkivo muških reproduktivnih organa u majmuna i ljudi, te s obzirom na intaktnu plodnost uočenu kod mužjaka miševa s deficitom  $\beta_7$  integrina, utjecaj vedolizumaba na plodnost muškaraca se ne očekuje.

Primjena vedolizumaba kod nosećih makaki majmuna tijekom većine gestacije nije dokazala učinke na teratogenost, prenatalni ili postnatalni razvoj u mladunčadi do dobi od 6 mjeseci. Niske razine

(< 300 µg/l) vedolizumaba uočene su 28. dan nakon okota u mlijeku 3 od 11 ženki makaki majmuna koje su svaka dva tjedna primale 100 mg/kg vedolizumaba, ali ne i u životinja koje su primale 10 mg/kg.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin  
L-histidinklorid L-argininklorid Saharoza Polisorbit 80

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni u bočici dokazana je tijekom 8 sati pri 2 °C-8 °C. Stabilnost razrijeđene otopine u primjeni u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju u vrećici za infuziju dokazana je tijekom 12 sati pri 20 °C-25 °C ili 24 sata pri 2 °C-8 °C.

Kombinirana stabilnost u primjeni lijeka vedolizumab u bočici i vrećici za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju iznosi ukupno 12 sati pri 20 °C-25 °C ili 24 sata pri 2 °C-8 °C. Razdoblje od 24 sata može uključivati do 8 sati pri 2 °C-8 °C za rekonstituiranu otopinu u bočici i do 12 sati pri 20 °C-25 °C za razrijeđenu otopinu u vrećici za infuziju, ali vrećica za infuziju mora biti pohranjena u hladnjaku (2 °C-8 °C) tijekom preostalog dijela razdoblja od 24 sata.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu u bočici ili razrijeđenu otopinu u vrećici za infuziju.

	Uvjeti čuvanja	
	Hladnjak (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstituirana otopina u bočici	8 sati	Ne čuvati <sup>1</sup>
Razrijeđena otopina u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju	24 sata <sup>2,3</sup>	12 sati <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Za rekonstituiranje je dozvoljeno do 30 minuta.

<sup>2</sup>Navedeno vrijeme pretpostavlja da se rekonstituirana otopina odmah razrjeđuje u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za injekciju i čuva samo u vrećici za infuziju. Svo vrijeme u kojem se rekonstituirana otopina čuvala u bočici treba oduzeti od vremena u kojem se otopina može čuvati u vrećici za infuziju.

<sup>3</sup>To razdoblje može uključiti do 12 sati pri 20 °C-25 °C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici tipa 1 (20 ml) opremljen gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Upute za rekonstituciju i infuziju

1. Pri pripremi otopine lijeka Entyvio za intravensku infuziju pridržavajte se aseptične tehnike.

2. Uklonite zatvarač s bočice i obrišite čep alkoholnom vatom. Rekonstituirajte vedolizumab sa 4,8 ml sterilne vode za injekcije na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) koristeći štrcaljku s iglom veličine 21G-25G.
3. Umetnite iglu u bočicu kroz središte čepa i usmjerite mlaz tekućine prema stijenci bočice kako biste izbjegli prekomjerno pjenjenje.
4. Lagano vrtite bočicu najmanje 15 sekundi. Nemojte snažno tresti niti okretati.
5. Neka bočica odstoji do 20 minuta na sobnoj temperaturi (20 °C-25 °C) kako bi se omogućila rekonstitucija i slijeganje pjene; bočicu se za to vrijeme smije vrtiti i provjeravati otapanje. Ako se sadržaj ne otopi u cijelosti nakon 20 minuta, pričekajte još dodatnih 10 minuta.
6. Prije razrjeđivanja provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste isključili prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra ili opalescentna, bezbojna do svijetložuta i bez vidljivih čestica. Rekonstituirana otopina nekarakteristične boje ili koja sadrži čestice ne smije se primijeniti.
7. Kad se otopi, lagano preokrenite bočicu tri puta.
8. Odmah izvucite 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio uporabom štrcaljke s iglom 21G-25G.
9. Dodajte 5 ml (300 mg) rekonstituiranog lijeka Entyvio u 250 ml sterilne 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju i lagano promiješajte vrećicu za infuziju (ne morate izvući 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju iz vrećice za infuziju prije dodavanja lijeka Entyvio). Nemojte dodavati druge lijekove u pripremljenu otopinu za infuziju ili komplet za intravensku infuziju. Otopinu za infuziju primijenite tijekom 30 minuta (vidjeti dio 4.2).

Nakon rekonstitucije, otopinu za infuziju treba primijeniti što je prije moguće.

Niti jedan neiskorišteni dio rekonstituirane otopine ili otopine za infuziju nemojte pohranjivati za ponovnu uporabu.

Svaka je bočica lijeka namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 6.7 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

ZU- Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog i tercijarnog nivoa.

## 7. PROIZVOĐAČ

### Proizvođač (administrativno sjedište)

Takeda Pharmaceuticals International AG  
Thurgauerstrasse 130,  
8152 Glattpark - Opfikon, Zürich  
Švicarska

### Proizvođač (mjesto puštanja u promet)

Takeda Austria GmbH  
St.-Peter-Straße 25  
4020 Linz  
Austrija

### Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.  
Vrbanja 1, 71 000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ENTYVIO, 300 mg, prašak za koncentrat za otopinu za infuziju: 04-07.3-2-7800/24 od 04.02.2025.

## 9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

08.08.2025.