

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Entyvio/Ентивио 300 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала содржи 300 mg ведолизумаб.

По реконституција, секој ml содржи 60 mg ведолизумаб.

Ведолизумаб е хуманизирано IgG₁ моноклонално антитело создадено во клетките на јајниците на кинескиот 'рчко (CHO) со рекомбинантна ДНК-технологија.

За целосната листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за концентрат за раствор за инфузија.

Бел до скоро бел лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Улцеративен колитис

Ентивио е индициран за лекување возрасни пациенти со умерено до сериозно активен улцеративен колитис, коишто имале несоодветен одговор, престанале да одговараат на терапијата или биле нетолерантни на која било конвенционална терапија или на антагонист на тумор-некротизирачкиот фактор алфа (TNF α).

Кронова болест

Ентивио е индициран за лекување возрасни пациенти со умерено до сериозно активна Кронова болест, коишто имале несоодветен одговор, престанале да одговараат на терапијата или биле нетолерантни на која било конвенционална терапија или на антагонист на тумор-некротизирачкиот фактор алфа (TNF α).

Паучитис

Ентивио е индициран за лекување возрасни пациенти со умерено до сериозно активен хроничен паучитис, коишто имале проктоколектомија и анална анастомоза на илеалната вреќинка (ileal pouch anal anastomosis – IPAA) поради улцеративен колитис, а кои не постигнале соодветен одговор или престанале да одговараат на терапијата со антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето треба да биде иницирано и надгледувано од специјализирани здравствени работници со искуство во дијагностицирањето и во лекувањето улцеративен колитис, Кронова



болест или паучитис (видете го делот 4.4). Пациентите треба да бидат запознаени со упатството за употреба.

Дозирање

Улцеративен колитис

Препорачаниот режим на дозирање на интравенски ведолизумаб е 300 mg, приман интравенски како инфузија во 0., 2. и во 6. недела, а потоа на секои 8 недели.

Терапијата на пациентите со улцеративен колитис треба да се прекине доколку не се забележат докази за терапевтска корист до 10. недела (видете го делот 5.1).

Некои пациенти коишто искусиле намалување на нивниот одговор може да имаат корист од зголемување на фреквенцијата на дозирање на интравенскиот ведолизумаб 300 mg на секои 4 недели.

Кај пациенти коишто реагирале на лекувањето со ведолизумаб, кортикостероидите може да се намалат и/или да се прекинат во согласност со стандардот за неа.

Повторно лекување

Ако терапијата била прекината и има потреба од повторно воведување на терапијата со интравенски ведолизумаб, може да се земе предвид дозирање на секои 4 недели (видете го делот 5.1). Периодот на прекин на лекувањето во клиничките студии бил во времетраење до 1 година. Ефикасноста била вратена без очигледно зголемување на несаканите реакции или на реакциите поврзани со инфузијата за време на повторното лекување со ведолизумаб (видете го делот 4.8).

Кронова болест

Препорачаниот режим на дозирање на интравенски ведолизумаб е 300 mg, приман интравенски како инфузија во 0., 2. и во 6. недела, а потоа на секои 8 недели.

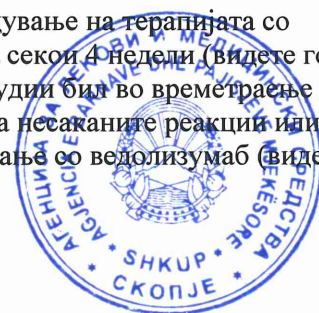
Пациентите со Кронова болест коишто не покажале одговор може да имаат корист од доза ведолизумаб дадена интравенски во 10. недела (видете го делот 4.4). Терапијата треба да се продолжи на секои 8 недели од 14. недела кај пациенти коишто реагираат на терапијата. Терапијата за пациенти со Кронова болест треба да се прекине доколку не се забележат докази за терапевтска корист до 14. недела (видете го делот 5.1).

Некои пациенти коишто искусиле намалување на нивниот одговор може да имаат корист од зголемување на фреквенцијата на дозирање на интравенскиот ведолизумаб 300 mg на секои 4 недели.

Кај пациенти коишто реагирале на лекувањето со ведолизумаб, кортикостероидите може да се намалат и/или да се прекинат во согласност со стандардот за неа.

Повторно лекување

Ако терапијата била прекината и има потреба од повторно воведување на терапијата со интравенски ведолизумаб, може да се земе предвид дозирање на секои 4 недели (видете го делот 5.1). Периодот на прекин на лекувањето во клиничките студии бил во времетраење до 1 година. Ефикасноста била вратена без очигледно зголемување на несаканите реакции или на реакциите поврзани со инфузијата за време на повторното лекување со ведолизумаб (видете го делот 4.8).



Паучитис

Препорачаниот режим на дозирање на интравенски ведолизумаб е 300 mg, приман интравенски како инфузија во 0., 2. и во 6. недела, а потоа на секои 8 недели.

Терапијата со ведолизумаб треба да започне паралелно со стандардното лекување со антибиотик (на пр. четири недели ципрофлоксацин) (видете го делот 5.1).

Потребно е да се земе предвид прекин на терапијата доколку не се забележат докази за терапевтска корист до 14. недела од лекувањето со ведолизумаб.

Повторно лекување

Не постојат податоци за повторно лекување кај пациенти со паучитис.

Посебни популации

Постари лица

Кај постари пациенти не е потребно приспособување на дозата. Фармакокинетичките анализи на популацијата не покажаа влијание на возраста (видете го делот 5.2).

Пациенти со бубрежно или со хепатално нарушување

Ведолизумаб не е проучен кај овие пациенти. Не може да се направат препораки за дозирање.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на ведолизумаб кај деца на возраст од 0 до 17 години не се утврдени. Не постојат достапни податоци.

Начин на употреба

Ентивио 300 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија е наменет исклучиво за интравенска употреба. Треба да биде реконституиран и дополнително разреден пред интравенската примена.

Ентивио 300 mg прашок за концентрат за раствор за инфузија се прима интравенски како инфузија во тек на 30 минути. Пациентите треба да се следат за време на примање на инфузијата и по примањето (видете го делот 4.4).

За инструкции за реконституција и за разредување на лекот пред примена, видете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Активни тешки инфекции, како што се туберкулоза (ТВ), сепса, цитомегаловирус, листериоза и опортунистички инфекции, како прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML) (видете го делот 4.4).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Интравенски ведолизумаб треба да се прима во здравствена установа опремена за згрижување лица со акутни реакции на преосетливост, вклучувајќи анафилакса, доколку се појават. Треба да има соодветно следење и треба да бидат достапни мерки за медицинска поддршка за



непосредна употреба кога интравенски се прима ведолизумаб. Сите пациенти треба постојано да се набљудуваат за време на секоја инфузија. За првите 2 инфузии, тие, исто така, треба да се набљудуваат приближно 2 часа по завршувањето на инфузијата за знаци и за симптоми на акутни реакции на преосетливост. За сите следни инфузии, пациентите треба да се набљудуваат приближно 1 час по завршувањето на инфузијата.

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, името и бројот на серијата на применетиот лек треба јасно да се евидентираат.

Реакции поврзани со инфузијата и реакции на преосетливост

Во клиничките студии пријавени се реакции поврзани со инфузијата (РПИ) и реакции на преосетливост, при што повеќето биле благи до умерени (видете го делот 4.8).

Ако се појави тешка РПИ, анафилактичка реакција или друга тешка реакција, примената на Ентивиро мора да се прекине веднаш и да се започне соодветно лекување (на пример, епинефрин и антихистаминици) (видете го делот 4.3).

Ако се појави блага до умерена РПИ, брзината на инфузијата може да се забави или таа да се прекине и да се започне со соодветна терапија. Откако ќе се смири благата или умерената РПИ, продолжете со инфузијата. Лекарите треба да земат предвид преттерапија (на пример, со антихистаминици, хидрокортизон и/или со парацетамол) пред следната инфузија кај пациенти со историја на благи до умерени РПИ на ведолизумаб заради намалување на ризиците (видете го делот 4.8).

Инфекции

Ведолизумаб е цревно-селективен антагонист на интегрин без идентификувана системска имunosупресивна активност (видете го делот 5.1).

Лекарите треба да бидат свесни за потенцијалниот зголемен ризик од опортунистички инфекции или од инфекции за коишто цревата се одбранбена бариера (видете го делот 4.8). Лекувањето со ведолизумаб не треба да се започнува кај пациенти со активни тешки инфекции додека не се контролираат инфекциите, а лекарите треба да ја разгледаат можноста за прекин на лекувањето кај пациенти коишто развиваат тешка инфекција додека се на хронично лекување со ведолизумаб. Треба да се внимава кога се размислува за употреба на ведолизумаб кај пациенти со контролирана хронична тешка инфекција или со историја на повторливи тешки инфекции. Пациентите треба да бидат внимателно следени за инфекции пред лекувањето, за време на лекувањето и по лекувањето.

Ведолизумаб е контраиндициран кај пациенти со активна туберкулоза (видете го делот 4.3).

Пред да се започне лекување со ведолизумаб, пациентите мора да бидат проверени за туберкулоза според локалните препораки. Ако се дијагностицира латентна туберкулоза, мора да се започне соодветно лекување со антитуберкулозна терапија во согласност со локалните препораки пред да се започне со ведолизумаб. Кај пациенти коишто се дијагностицирани со ТВ додека примале терапија со ведолизумаб, терапијата со ведолизумаб треба да биде прекината додека не се реши инфекцијата со туберкулоза.

Некои антагонисти на интегрин и некои системски имunosупресивни агенси се поврзани со прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML), којашто е ретка и често фатална опортунистичка инфекција предизвикана од вирусот Џон Канингам (John Cunningham – JC). Со врзување за $\alpha_4\beta_7$ -интегрин, којшто се наоѓа на лимфоцитите во цревата, ведолизумаб врши имunosупресивен ефект специфичен за цревата.



Иако не е забележан системски имunosупресивен ефект кај здрави испитаници, ефектите врз системските функции на имунолошкиот систем кај пациенти со воспалителна болест на дебелото црево не се познати.

Здравствените работници треба да ги следат пациентите на ведолизумаб за секоја појава на невролошки знаци и симптоми или за нивно влошување и да го упатат пациентот на специјалист по неврологија доколку се појават. Ако постои сомнеж за PML, терапијата со ведолизумаб мора да се прекине; ако е потврдено, терапијата мора да биде трајно прекината.

Малигни заболувања

Ризикот од малигнитет е зголемен кај пациенти со улцеративен колитис и со Кророва болест. Имуномодулаторните лекови може да го зголемат ризикот од малигнитет (видете го делот 4.8).

Претходна и истовремена употреба на биолошки лекови

Нема достапни податоци од клиничките испитувања на ведолизумаб за пациенти коишто претходно биле лекувани со натализумаб или со ритуксимаб. Треба да се внимава кога се размислува за употреба на ведолизумаб кај овие пациенти.

Пациентите претходно лекувани со натализумаб вообичаено треба да чекаат минимум 12 недели пред започнување на терапијата со ведолизумаб, освен ако поинаку не е индицирано од клиничката состојба на пациентот.

Нема достапни податоци од клиничко испитување за истовремена употреба на ведолизумаб со биолошки имunosупресиви. Затоа, употребата на ведолизумаб кај такви пациенти не се препорачува.

Живи и перорални вакцини

Во плацебо-контролирана студија на здрави доброволци, единствената доза ведолизумаб од 750 mg не влијаела со намалување на стапката на заштита во однос на имунитет на вирусот на хепатитис Б кај испитаници коишто биле вакцинирани интрамускулно со 3 дози рекомбинантен површински антиген на хепатитис Б. Испитаниците изложени на ведолизумаб имале пониска стапка на сероконверзија откако примиле мртва перорална вакцина против колера. Влијанието врз други перорални и назални вакцини не е познато. Се препорачува сите пациенти да бидат соодветно вакцинирани со сите вакцини во согласност со тековните протоколи за имунизација пред започнување на терапијата со ведолизумаб. Пациентите коишто примаат терапија со ведолизумаб може да продолжат да примаат неживи вакцини. Нема податоци за секундарно пренесување на инфекција со живи вакцини кај пациенти коишто примаат ведолизумаб. Примањето на вакцината против грип треба да биде преку инјекција, во согласност со рутинската клиничка практика. Други живи вакцини може да се применуваат истовремено со ведолизумаб само ако придобивките јасно ги надминуваат ризиците.

Индукција на ремисијата на Кророва болест

Кај некои пациенти индукцијата на ремисија на Кроровата болест може да потрае и до 14 недели. Причините за ова не се целосно познати и веројатно се поврзани со механизмот на дејствување. Ова треба да се земе предвид особено кај пациенти со тешка активна болест на почетокот на лекувањето, коишто претходно не биле лекувани со антагонисти на TNF α (исто така видете го делот 5.1.)

Истражувачките анализи на подгрупата од клиничките испитувања за Кророва болест укажуваат на тоа дека ведолизумаб употребуван кај пациенти без истовремено лекување со кортикостероиди може да биде помалку ефикасен за индукција на ремисијата на Кророва болест, отколку кај оние пациенти коишто веќе истовремено примаат терапија со кортикостероиди (без разлика на истовремената употреба на имуномодулатори, видете го делот 5.1).



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се спроведени студии за интеракција.

Ведолизумаб е испитан кај возрасни пациенти со улцеративен колитис и кај пациенти со Кронава болест со истовремена примена на кортикостероиди, имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат) и на аminosалицилати. Фармакокинетичките анализи на населението сугерираат дека истовремена примена на такви агенси нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на ведолизумаб.

Кај возрасни пациенти со паучитис, ведолизумаб бил приман заедно со антибиотици (видете го делот 5.1). Фармакокинетиката на ведолизумаб кај пациенти со паучитис не е проучувана (видете го делот 5.2).

Ефектот на ведолизумаб врз фармакокинетиката на лековите при заедничка примена не е проучуван.

Вакцинација

Живите вакцини, особено живите перорални вакцини, треба да се користат со претпазливост кога се применуваат истовремено со ведолизумаб (видете го делот 4.4).

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивниот период треба да користат соодветна контрацепција за да спречат бременост и да ја продолжат употребата на лекот најмалку 18 недели по последната примена терапија.

Бременост

Постојат ограничени податоци за употреба на ведолизумаб кај бремени жени.

Во мала проспективна опсервациона студија, стапката на големи вродени дефекти била 7,4% кај 99 жени со улцеративен колитис или со Кронава болест лекувани со ведолизумаб и 5,6% кај 76 жени со улцеративен колитис или со Кронава болест лекувани со други биолошки лекови (прилагоден релативен ризик (RR) 1,07, 95% интервал на доверба (CI): 0,33, 3,52).

Студиите на животни не укажуваат на директни или на индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете го делот 5.3).

Како мерка на претпазливост, подобро е да се избегне употребата на ведолизумаб за време на бременоста, освен ако придобивките јасно го надминуваат секој потенцијален ризик и за мајката и за фетусот.

Доене

Ведолизумаб е откриен во мајчиното млеко. Ефектот на ведолизумаб врз доенчињата и ефектите врз продукцијата на млеко не се познати. Во студија за лактација само на млеко за проценка на концентрацијата на ведолизумаб во мајчиното млеко кај жени во процес на лактација со активен улцеративен колитис или со Кронава болест, коишто примале терапија со ведолизумаб, концентрацијата на ведолизумаб во човечкото млеко била околу 0,4% до 2,2% во однос на серумската концентрација кај мајката, добиена од историски студии за ведолизумаб. Проценетата просечна дневна доза внесена од страна на доенчето била 0,02 mg/kg/ден, што претставува околу 21% од мајчината дневна доза приспособена според телесната тежина.



При употреба на ведолизумаб кај доилки, треба да се земат предвид користа од терапијата за мајката и потенцијалните ризици за доенчето.

Плодност

Нема податоци за ефектите на ведолизумаб врз плодноста кај човекот. Ефектите врз плодноста на мажите и на жените не биле формално оценети во студии на животни (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Ведолизумаб има мало влијание врз способноста за возење и за ракување со машини; била пријавена вртоглавица кај мал број пациенти.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции се инфекции (како што е назофарингитис, инфекција на горнореспираторниот тракт, бронхитис, инфлуенца и синуситис), главоболка, гадење, пирексија, замор, кашлица, артралгија.

Исто така, пријавени се реакции поврзани со инфузијата кај пациенти лекувани со ведолизумаб (со симптоми како што се диспнеја, бронхоспазма, уртикарија, црвенило, исип и зголемен крвен притисок и забрзани отчукувања на срцето).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Следната листа на несакани реакции е заснована на клиничко испитување и на постмаркетиншко искуство и претставува приказ по класа на органски системи. Во рамките на класите на органските системи несаканите реакции се наведени под следните категории на зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), многу ретки ($< 1/10\ 000$) и не е познато (не може да се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја група зачестеност, несаканите реакции се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1. Несакани реакции забележани во клиничките испитувања

Класа на органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Инфекции и инфестации	Многу чести	Назофарингитис
	Чести	Пневмонија Инфекција со <i>Clostridium difficile</i> Бронхитис Гастроентеритис Инфекција на горнореспираторниот тракт Инфлуенца Синуситис Фарингитис Херпс зостер
	Невообичаени	Инфекции на респираторниот тракт Вулвовагинална кандидијаза Орална кандидијаза
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретки	Анафилактичка реакција Анафилактичен шок
Нарушувања на нервниот систем	Многу чести	Главоболка
	Чести	Парестезија
Нарушувања на видот	Невообичаени	Заматен вид



Нарушувања на крвните садови	Чести	Хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Чести	Орофарингеална болка Назална конгестија Кашлица
	Непознато	Интерстицијална белодробна болест
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Анален апсцес Анална фисура Гадење Диспепсија Констипација Абдоминална дистензија Надуеност Хемороиди Ректална хеморагија*
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Чести	Осип Пруритус Егзем Еритем Нокно потење Акни
	Невообичаени	Фоликулитис
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзните ткива	Многу чести	Артралгија
	Чести	Мускулни спазми (грчеви) Болка во грбот Мускулна слабост Замор Болка во екстремитетите
Општи нарушувања и нарушувања на местото на примена	Чести	Пирексија Реакции поврзани со инфузијата (астенија* и дискомфорт во градите*) Реакции на местото на примена (вклучувајќи и: болка на местото на примена на инфузијата и иритација на местото на примена на инфузијата)
	Невообичаени	Морници Чувство на студ
*Пријавено за време на студијата за паучитис EARNEST.		

Опис на одредени несакани реакции

Реакции поврзани со инфузијата

Во контролираните студии GEMINI 1 и 2 (улцеративен колитис и Кророва болест), 4 % од пациентите лекувани интравенски со ведолизумаб и 3 % од пациентите лекувани со плацебо доживеале несакана реакција дефинирана од истражувачот како реакција поврзана со инфузијата (РПИ) (видете го делот 4.4). Ниту еден индивидуален стандарден поим пријавен како РПИ се нема случено со стапка над 1 %. Поголемиот дел од РПИ биле со благ или со умерен интензитет и < 1 % резултирал со прекин на студиското лекување. Забележаните РПИ генерално се повлекле без или со минимална интервенција по инфузијата. Повеќето реакции поврзани со инфузијата се случиле во првите 2 часа. Од пациентите кои имале реакции поврзани со инфузијата, оние коишто примиле ведолизумаб интравенски имале повеќе реакции поврзани со инфузијата во првите 2 часа во споредба со пациентите коишто примале плацебо.



Повеќето реакции поврзани со инфузијата не биле сериозни и се појавиле за време на примањето на инфузијата или за време на првиот час по завршувањето на инфузијата.

Една сериозна несакана реакција од РПИ била пријавена кај пациент со Кророва болест во текот на втората инфузија (биле пријавени следните симптоми: диспнеја, бронхоспазма, уртикарија, напливи на црвенило, исип и зголемен крвен притисок и забрзана срцева работа) и била успешно излекувана со прекин на инфузијата и со терапија со антихистаминик и со интравенски хидрокортизон. Кај пациентите коишто примале интравенски ведолизумаб во 0. и во 2. недела проследено со плацебо, не е забележано зголемување на стапката на РПИ при повторна терапија со интравенски ведолизумаб по загуба на одговорот.

Во контролираната студија EARNEST (паучитис) со интравенски ведолизумаб биле пријавени реакции на хиперсензитивност, вклучувајќи ги и РПИ, кај тројца од 51 испитаник (5,9 %) во групата со ведолизумаб и кај двајца од 51 испитаник (3,9 %) во групата со плацебо. Индивидуалните препорачани појави вклучувале улцерации во усната празнина, отоци, периферен едем, непријатност во градниот кош, астенија, акутна повреда на бубрегот, опструктивни нарушувања на дишните патишта и наплив на црвенило. Сите појави биле пријавени како благи до умерени во однос на интензитетот, ниту една не била сметана за сериозна и ниту една не резултирала со прекин на студијата.

Инфекции

Во контролираните студии GEMINI 1 и 2 (улцеративен колитис и Кророва болест) со интравенски ведолизумаб, стапката на инфекции била 0,85 по пациент годишно кај пациенти лекувани со ведолизумаб и 0,70 по пациент годишно кај пациенти лекувани со плацебо. Инфекциите главно се состоеле од назофарингитис, инфекции на горниот респираторен тракт, синуситис и од инфекции на уринарниот тракт. Повеќето пациенти продолжиле со употреба на ведолизумаб по лекување на инфекцијата.

Во контролираните студии GEMINI 1 и 2 со интравенски ведолизумаб, стапката на сериозни инфекции била 0,07 по пациент годишно кај пациенти лекувани со ведолизумаб и 0,06 по пациент годишно кај пациенти лекувани со плацебо. Со текот на времето, немало значително зголемување на стапката на сериозни инфекции.

Во контролираната студија EARNEST (паучитис) со интравенски ведолизумаб, само 1 од 51 испитаник (2,0 %) во групата со ведолизумаб имал сериозна инфекција на гастроентеритис. Испитаникот бил хоспитализиран заради опсервација, заздравел и ја завршил студијата.

Во контролираните и отворени студии (улцеративен колитис и Кророва болест) кај возрасни лица со интравенски ведолизумаб, пријавени биле сериозни инфекции, што вклучуваат туберкулоза, сепса (некои фатални), сепса од салмонела, менингитис предизвикан од Листерија и цитомегаловирусен колитис.

Во клиничките студии со интравенски ведолизумаб (улцеративен колитис и Кророва болест), стапката на инфекции кај пациенти лекувани со ведолизумаб со BMI од 30 kg/m² и повеќе била повисока отколку за оние со BMI помал од 30 kg/m².

Во клиничките студии со интравенски ведолизумаб (улцеративен колитис и Кророва болест) имало малку повисока инциденција на пријавени сериозни инфекции кај пациенти лекувани со ведолизумаб коишто биле претходно лекувани со антагонисти на TNF α , во споредба со пациентите коишто немале примено претходна терапија со антагонисти на TNF α .

Малигни заболувања



Севкупно, досегашните резултати од клиничката програма не укажуваат на зголемен ризик од малигнитет при лекувањето со ведолизумаб. Сепак, бројот на малигни заболувања бил мал и долгорочната изложеност била ограничена. Во тек се долгорочни безбедносни проценки.

Пријавување несакани реакции

Ако забележите каква било несакана реакција, известете го Вашиот лекар или медицинска сестра. Ова ги вклучува и сите можни несакани реакции коишто не се наведени во ова упатство. Со пријавувањето несакани реакции можете да помогнете да се добијат повеќе информации за безбедноста на овој лек. Несаканите реакции може да ги пријавите директно преку Националниот центар за фармаковигиланца на Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата: <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При клиничките студии интравенски биле примени дози до 10 mg/kg (приближно 2,5 пати повисоки од препорачаната доза). Во клиничките испитувања не е забележана токсичност што ја ограничува дозата.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: имуносупресиви, моноклонални антитела; АТC-код: L04AG05.

Механизам на дејство

Ведолизумаб е гастроинтестинален имуносупресивен биолошки лек. Претставува хуманизирано моноклонално антитело што се врзува специфично за $\alpha_4\beta_7$ -интегрин, што е претежно присутен на цревните помагачки Т-лимфоцити. Со врзување за $\alpha_4\beta_7$ на одредени лимфоцити, ведолизумаб ја инхибира атхезијата на овие клетки на мукозната адресинска клеточна атхезиска молекула-1 (MAdCAM-1), но не и на васкуларната клеточна атхезиска молекула-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 главно е присутна на ендотелните клетки во цревата и игра клучна улога во внесување на Т-лимфоцитите во ткивата во гастроинтестиналниот тракт. Ведолизумаб не се врзува, ниту ја инхибира функцијата на $\alpha_4\beta_1$ - и на $\alpha_E\beta_7$ -интегрин.

$\alpha_4\beta_7$ -интегрин е изразен на мала подгрупа мемориски помагачки Т-лимфоцити, коишто претежно мигрираат во гастроинтестиналниот тракт (ГИ) и предизвикуваат воспаление карактеристично за улцеративен колитис (УК) и за Кророва болест (КБ), и двете хронично воспалителни имунолошки посредувани болести на гастроинтестиналниот тракт. Ведолизумаб го намалува воспалението на гастроинтестиналниот тракт при УК, КБ и при паучитис. Инхибицијата на интеракцијата на $\alpha_4\beta_7$ со MAdCAM-1 со ведолизумаб спречува трансмиграција на гастроинтестиналните мемориски помагачки Т-лимфоцити преку васкуларниот ендотел во паренхимското ткиво кај нечовечки примати и индуцира реверзибилно трикратно покачување на овие клетки во периферната крв. Глувчешкиот прекурзор на ведолизумаб го ублажил гастроинтестиналното воспаление кај памукоглави тамарини (*Saguinus oedipus*), коишто претставуваат модел за улцеративен колитис.

Кај здрави испитаници, пациенти со улцеративен колитис или кај пациенти со Кророва болест, ведолизумаб не предизвикува покачување на бројот на неутрофили, базофили, еозинофили, помагачки Б-лимфоцити и цитотоксични Т-лимфоцити, вкупните мемориски помагачки Т-лимфоцити, моноцити или на природните клетки-убијци во периферниот крвоток без појава на леукоцитоза.



Ведолизумаб не влијаел на имунолошкиот одговор и на појавата на воспалителни процеси на централниот нервен систем кај експериментален автоимун енцефаломиелитис кај нечовечки примати, модел за мултиплекс склероза. Ведолизумаб не влијаел на имунолошките одговори врз антигените во дермисот и во мускулите (видете го делот 4.4). Спротивно на тоа, ведолизумаб го инхибирал имунолошкиот одговор на гастроинтестиналниот антиген кај здрави доброволци (видете го делот 4.4).

Имуногеност

За време на лекувањето со ведолизумаб може да се развијат антители на ведолизумаб, од коишто повеќето се неутрализирачки. Формирањето антители против ведолизумаб е поврзано со зголемен клиренс на ведолизумаб и со пониски стапки на клиничка ремисија. Пријавени се реакции поврзани со инфузијата по инфузијата со ведолизумаб кај испитаници со антиведолизумаб-антитела.

Фармакодинамички ефекти

Во клинички студии со интравенски ведолизумаб во дози од 0,2 до 10 mg/kg, кај пациентите била забележана заситеност > 95 % на $\alpha_4\beta_7$ -рецепторите на подмножествата на циркулирачките лимфоцити вклучени во цревниот имунолошки надзор.

Ведолизумаб не влијаел на преминот на лимфоцитите CD4⁺ и CD8⁺ во ЦНС, како што било потврдено со отсуството на промената во односот CD4⁺/CD8⁺ во цереброспиналната течност пред и по примената на ведолизумаб кај здрави доброволци. Овие податоци се во согласност со истражувањата кај нечовечките примати, каде што не се забележани ефекти врз имунолошкиот одговор на ЦНС.

Клиничка ефикасност и безбедност

Улцеративен колитис

Ефикасноста и безбедноста на интравенски ведолизумаб за лекување возрасни пациенти со умерено до изразено активен улцеративен колитис (Мауо-резултат од 6 до 12 со ендоскопски подрезултат ≥ 2) биле докажани во рандомизирана двојно слепа плацебо-контролирана студија, која ги оценува крајните точки на ефикасноста во 6. и во 52. недела (GEMINI 1). Испитаниците не постигнале терапевтски одговор со барем една конвенционална терапија, вклучувајќи кортикостероиди, имуномодулатори и/или TNF α -антагонист инфликсимаб (вклучувајќи и лица без одговор на примарното лекување). Биле дозволени истовремени стабилни дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори.

За евалуацијата на крајните точки од 6. недела, 374 пациенти биле рандомизирани на двојно слеп начин (3:2) да примаат ведолизумаб 300 mg или плацебо во 0. и во 2. недела. Примарната крајна цел била соодносот на пациенти со клинички одговор (дефинирано како намалување на целосниот резултат на Мауо ≥ 3 поени и ≥ 30 % од почетната линија со придружно намалување на подзбирот на ректалното крвање ≥ 1 поен или апсолутен подзбир на ректално крвање ≤ 1 поен) во 6. недела. Табела 2 ги прикажува резултатите од примарните и од секундарните оценети крајни точки.

Табела 2. Резултати од ефикасноста на GEMINI 1 во 6. недела

Крајна точка	Плацебо n = 149	Интравенски ведолизумаб n = 226
Клинички одговор	26 %	47%*
Клиничка ремисија [§]	5 %	17%†
Заздравување на слuzницата [¶]	25 %	41%†

* p < 0,0001

† p ≤ 0,001



[‡]p < 0,05

[§]Клиничка ремисија: Целосен Мауо-резултат: ≤ 2 поени и без индивидуален субрезултат > 1 поен.

[¶]Заздравување на слузницата: ендоскопски резултат Мауо ≤ 1 поен.

Корисниот ефект на ведолизумаб врз клиничкиот одговор, ремисијата и врз заздравувањето на слузницата бил забележан и кај пациенти без претходна изложеност на TNFα-антагонист, како и кај оние кај коишто претходната терапија со TNFα-антагонист била неуспешна.

Во GEMINI 1, 2 групи пациенти примале ведолизумаб во 0. и во 2. недела: во 1. група пациентите биле рандомизирани да примаат или ведолизумаб 300 mg или плацебо на двојно слеп начин, а во 2. група пациентите биле отворено лекувани со ведолизумаб 300 mg. За да се оцени ефикасноста во 52. недела, 373 пациенти од 1. и од 2. група, коишто биле лекувани со ведолизумаб и постигнале клинички одговор во 6. недела, биле рандомизирани на двојно слеп начин (1:1:1) на еден од следните режими коишто започнуваат во 6. недела: ведолизумаб 300 mg на секои 8 недели, ведолизумаб 300 mg на секои 4 недели или плацебо на секои 4 недели. Почнувајќи од 6. недела, пациентите коишто постигнале клинички одговор и примале кортикостероиди започнале режим на намалување на кортикостероидите. Основната крајна точка била делот на пациенти со клиничка ремисија во 52. недела. Табела 3 ги покажува резултатите од евалуацијата на примарната и на секундарната крајна точка.

Табела 3. Резултати за ефикасност на GEMINI 1 во 52. недела

Крајна точка	Плацебо n = 126*	Интравенски ведолизумаб на секои 8 недели n = 122	Интравенски ведолизумаб на секои 4 недели n = 125
Клиничка ремисија	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Траен клинички одговор [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Заздравување на слузницата	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Долгорочна клиничка ремисија [#]	9 %	20 % [§]	24 % [§]
Клиничка ремисија без кортикостероиди*	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Плацебо-групата ги вклучува оние испитаници коишто примале ведолизумаб во 0. недела и во 2. недела и биле рандомизирани да примаат плацебо од 6. недела до 52. недела.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Траен клинички одговор: Клинички одговор во 6. и во 52. недела.

[#]Трајна клиничка ремисија: Клиничка ремисија во 6. и во 52. недела.

*Клиничка ремисија без кортикостероиди: Пациенти коишто користеле перорални кортикостероиди на почетокот и коишто ја прекинале кортикостероидната терапија започнувајќи во 6. недела и биле во клиничка ремисија во 52. недела. Бројот пациенти бил n = 72 за плацебо, n = 70 за ведолизумаб на секои 8 недели и n = 73 за ведолизумаб на секои 4 недели.

Истражувачките анализи даваат дополнителни податоци за проучуваните клучни потпопулации. Приближно една третина од пациентите не постигнала клинички одговор при претходна терапија со антагонист на TNFα. Меѓу овие пациенти, 37 % примале ведолизумаб на секои 8 недели, 35 % примале ведолизумаб на секои 4 недели и 5 % примале плацебо и била постигната клиничка ремисија во 52. недела. Подобрувања на трајниот клинички одговор (47 %, 43 %, 16 %), заздравување на слузницата (42 %, 48 %, 8 %), трајна клиничка ремисија (21 %, 13 %, 3 %) и клиничка ремисија без кортикостероиди (23 %, 32 %, 4 %) биле забележани кај популацијата којашто претходно не постигнала клинички одговор при терапија со антагонист на TNFα и примала ведолизумаб на секои 8 недели, ведолизумаб на секои 4 недели и плацебо, соодветно.

Пациентите коишто не постигнале одговор во 6. недела останале во студијата и примале ведолизумаб на секои 4 недели. Клиничкиот одговор, базиран на делумни Мауо-резултати, бил постигнат во 10. недела и во 14. недела кај поголем дел од пациентите со ведолизумаб (32 % и 39 %, соодветно) во споредба со плацебо-пациентите (15 % и 21 %, соодветно).

На пациентите коишто изгубиле одговор на ведолизумаб кога добивале терапија на секои 8 недели, им било дозволено да влезат во проширената отворена студија и примале ведолизумаб на секои 4 недели. Кај овие пациенти, клиничката ремисија е постигната кај 25 % во 28. недела и во 52. недела.

На пациентите коишто постигнале клинички одговор откако примиле ведолизумаб во 0. и 2. недела, потоа биле рандомизирани на плацебо (со времетраење од 6 до 52 недели) и загубиле одговор, им било дозволено да влезат во проширената отворена студија и примале ведолизумаб на секои 4 недели. Кај овие пациенти, клиничката ремисија била постигната кај 45 % до 28. недела и кај 36 % до 52. недела.

Во оваа отворена проширена студија придобивките од лекувањето со ведолизумаб, како што е оценето според делумниот Мауо-резултат, клиничката ремисија и клиничкиот одговор биле присутни до 196 недели.

Квалитетот на животот поврзан со здравјето (англ. *Health-related quality of life*, HRQOL) бил проценет со Прашалник за воспалителна болест на дебелото црево (англ. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), инструмент специфичен за болеста, и со SF-36 и со EQ-5D, кои се сметаат за општи мерки. Истражувачките анализи покажуваат дека биле забележани клинички значајни подобрувања кај групите со ведолизумаб и подобрувањата биле значително поголеми во споредба со плацебо-групата во 6. и во 52. недела според резултатите EQ-5D и EQ-5D VAS, сите потскапила на IBDQ (цревни симптоми, системска функција, емоционална функција и социјална функција) и според сите потскапила на SF-36, вклучувајќи ги и Резимето за физичката компонента (англ. *physical component summary* PCS) и Резимето за менталната компонента (англ. *mental component summary* MCS).

Кронова болест

Ефикасноста и безбедноста на интравенски ведолизумаб за лекување возрасни пациенти со умерено до сериозно активна Кронова болест (индекс на активност на Кроновата болест (англ. *Chron's disease index*, CDAI), резултат од 220 до 450) биле евалуирани во 2 студии (GEMINI 2 и 3). Пациентите учесници доживеале неуспех со барем една конвенционална терапија, вклучувајќи кортикостероиди, имуномодулатори и/или антагонисти на TNF α (вклучително и пациенти без одговор на примарната терапија). Биле дозволени истовремени стабилни дози перорални кортикостероиди, имуномодулатори и антибиотици.

Студијата GEMINI 2 била рандомизирана двојно слепа плацебо-контролирана студија којашто ја оценува ефикасноста во крајните точки во 6. недела и во 52. недела. Пациентите (n = 368) биле рандомизирани на двојно слеп начин (3:2) да примаат 2 дози ведолизумаб 300 mg или плацебо во 0. недела и во 2. недела. Двете примарни крајни точки биле процентот на пациенти во клиничка ремисија (дефиниран како CDAI-резултат ≤ 150 поени) во 6. недела и процентот на пациенти со зголемен клинички одговор (дефиниран како намалување ≥ 100 на CDAI-резултатот во однос на почетниот) во 6. недела (видете ја Табела 4).

GEMINI 2 содржела 2 групи пациенти коишто примале ведолизумаб во 0. и во 2. недела, во 1. група пациентите биле рандомизирани на двојно слеп начин да примаат или ведолизумаб 300 mg или плацебо, а во 2. група пациентите примале терапија со ведолизумаб 300 mg во студија од отворен тип. За да се оцени ефикасноста во 52. недела, 461 пациент од 1. и од 2. група, којшто примал терапија со ведолизумаб и постигнал клинички одговор (дефиниран како намалување ≥ 70 поени на CDAI-резултатот од почетниот) во 6. недела, бил рандомизиран на



двојно слеп начин (1:1:1) на еден од следните режими почнувајќи од 6. недела: ведолизумаб 300 mg на секои 8 недели, ведолизумаб 300 mg на секои 4 недели или плацебо на секои 4 недели. Пациентите коишто покажале клинички одговор во 6. недела требало да започнат со намалување на кортикостероидите. Основната крајна точка бил процентот на пациенти во клиничка ремисија во 52. недела (видете ја Табела 5).

Студијата GEMINI 3 била втора рандомизирана двојно слепа плацебо-контролирана студија којашто ја евалуирала ефикасноста во 6. и во 10. недела во подгрупата пациенти дефинирана преку најмалку 1 неуспешна конвенционална терапија и преку неуспешна терапија со антагонист на TNF α (вклучувајќи ги пациентите без одговор на примарната терапија), како и во целокупната популација, којашто, исто така, вклучувала пациенти кои имале барем 1 неуспешна конвенционална терапија и никогаш немале примено терапија со антагонисти на TNF α . Пациенти (n = 416), од коишто приближно 75 % биле неуспешно лекувани со антагонисти на TNF α , биле рандомизирани на двојно слеп начин (1:1) за да добијат или ведолизумаб 300 mg или плацебо во 0., 2. и во 6. недела. Примарната крајна точка била процентот на пациенти во клиничка ремисија во 6. недела во групата пациенти со неуспешно лекување со антагонист на TNF α . Како што е наведено во Табела 4, иако примарната крајна точка не била исполнета, истражувачките анализи покажуваат дека биле забележани клинички значајни резултати.

Табела 4. Резултати за ефикасноста на студиите GEMINI 2 и 3 во 6. и во 10. недела

Крајна точка на студијата	Плацебо	Интравенски ведолизумаб
Студија GEMINI 2		
Клиничка ремисија, 6. недела		
Вкупно	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Зголемен клинички одговор, 6. недела		
Вкупно	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Промена на серумското ниво на CRP од почетокот до 6. недела, медијана (mcg/mL)		
Вкупно‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Студија GEMINI 3		
Клиничка ремисија, 6. недела		
Вкупно‡	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α ¶	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Клиничка ремисија, 10. недела		
Вкупно	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α ¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Одржлива клиничка ремисија #,¶		



Вкупно	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α ^{†,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)

Засилен клинички одговор, 6. недела

Вкупно [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Неуспешно лекување со антагонист/-и на TNF α [†]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Без претходно лекување со антагонист/-и на TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]Без статистичка важност.

[‡]Секундарната крајна точка да се гледа како истражувачка со претходно одредена постапка за статистичко тестирање.

[§]Без статистичка важност, затоа останатите крајни точки не биле статистички тестирани.

[¶]n = 157 за плацебо и n = 158 за ведолизумаб.

[#]Одржлива статистичка ремисија: Клиничка ремисија во 6. и во 10. недела.

[^]Истражувачка крајна точка.

Табела 5. Резултати за ефикасноста на GEMINI 2 во 52. недела

	Плацебо n = 153 [*]	Интравенски ведолизумаб на секои 8 недели n = 154	Интравенски ведолизумаб на секои 4 недели n = 154
Клиничка ремисија	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Засилен клинички одговор	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Клиничка ремисија без употреба на кортикостероиди [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Трајна клиничка ремисија [¶]	14 %	21 %	16 %

* Плацебо-групата ги вклучувала оние испитаници коишто примале ведолизумаб во 0. и во 2. недела и биле рандомизирано одредени да примаат плацебо помеѓу 6. недела и 52. недела.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Клиничка ремисија без употреба на кортикостероиди: Пациенти коишто користеле перорални кортикостероиди на почетокот и прекинале со употребата започнувајќи во 6. недела и биле во клиничка ремисија во 52. недела. Бројот пациенти изнесувал n = 82 за плацебо, n = 82 за ведолизумаб на секои 8 недели и n = 80 за пациенти коишто примале ведолизумаб секои 4 недели.

[¶]Трајна клиничка ремисија: Клиничка ремисија на ≥ 80 % од студиските посети, вклучително и последната посета (52. недела).

Истражувачките анализи ги испитувале ефектите на истовремената употреба на кортикостероиди и имуномодулатори врз индукцијата на ремисијата со ведолизумаб. Комбинираната терапија, особено со истовремена употреба на кортикостероиди, изгледа поефикасна во поттикнување на ремисијата кај Кронова болест отколку употребата само на ведолизумаб или со истовремена употреба на имуномодулатори, што покажало помала разлика во стапката на ремисија од плацебо. Стапката на клиничка ремисија кај GEMINI 2 во 6. недела била 10 % (разликата во однос на плацебо изнесувала 2 %, 95 %, CI: -6, 10) кога се примал без кортикостероиди во споредба со 20 % (разликата во однос на плацебо изнесувала 14 %, 95 %, CI: -1, 29) кога се примал истовремено со кортикостероиди. Во GEMINI 3 во 6. и во 10. недела соодветните стапки на клиничка ремисија биле 18 % (разлика во однос на плацебо: 3 %, 95 %, CI: -3, 13) и 26 % (разлика во однос на плацебо: 16 %, 95 %, CI: 1, 31) соодветно.



CI: -7, 13) и 22 % (разлика во однос на плацебо: 8 %, 95 %, CI: -3, 19) кога се примал без кортикостероиди во споредба со 20 % (разлика во однос на плацебо: 11 %, 95 %, CI: 2, 20) и 35 % (разлика во однос на плацебо 23 %, 95 %, CI: 12, 33), соодветно, кога се примал истовремено со кортикостероиди. Овие ефекти биле забележани без разлика на тоа дали имало истовремена примена на имуномодулатори.

Истражувачките анализи даваат дополнителни податоци за испитуваните клучни потпопулации. Во GEMINI 2, приближно половина од пациентите имале неуспешно лекување со антагонист на TNF α . Меѓу овие пациенти, 28 % примале ведолизумаб на секои 8 недели, 27 % примале ведолизумаб на секои 4 недели и 13 % примале плацебо и постигнале клиничка ремисија во 52. недела. Подобрен клинички одговор бил постигнат кај 29 %, 38 % и кај 21 %, соодветно, и клиничка ремисија без кортикостериод била постигната кај 24 %, 16 % и кај 0 %, соодветно.

Пациентите кај коишто не бил постигнат клинички одговор во 6. недела во GEMINI 2 биле задржани во студијата и примале ведолизумаб на секои 4 недели. Засилен клинички одговор бил забележан во 10. недела и во 14. недела кај поголем дел пациенти со терапија со ведолизумаб – 16 % и 22 %, соодветно, во споредба со пациентите со плацебо – 7 % и 12 %, соодветно. Немало клинички значајна разлика во клиничката ремисија меѓу групите за лекување во овие временски точки. Анализите на клиничката ремисија во 52. недела кај пациенти коишто не реагирале на терапијата до 6. недела, но, постигнале одговор во 10. или во 14. недела, укажуваат на тоа дека пациентите со КБ коишто не реагираат може да имаат корист од доза ведолизумаб во 10. недела.

На пациентите кај коишто немало клинички одговор на ведолизумаб кога примале терапија на секои 8 недели во GEMINI 2 им било дозволено да учествуваат во отворена проширена студија и примале ведолизумаб на секои 4 недели. Кај овие пациенти, клиничката ремисија била постигната кај 23 % во 28. недела и кај 32 % во 52. недела.

На пациентите коишто постигнале клинички одговор по примањето ведолизумаб во 0. и во 2. недела и потоа биле рандомизирани со плацебо (во времетраење од 6 до 52 недели) и тогаш изгубиле одговор, им било дозволено да учествуваат во отворената проширена студија и да примаат ведолизумаб на секои 4 недели. Кај овие пациенти, клиничката ремисија била постигната кај 46 % до 28. недела и кај 41 % до 52. недела.

Во оваа отворена проширена студија клиничка ремисија и клинички одговор биле забележани кај пациенти со времетраење до 196 недели.

Истражувачката анализа покажала дека се забележани клинички значајни подобрувања за групата со ведолизумаб којашто примала терапија на секои 4 недели и на секои 8 недели во GEMINI 2 и подобрувањата биле значително поголеми во споредба со плацебо-групата од почетокот до 52. недела според резултатите EQ-5D и EQ-5D VAS, вкупниот IBDQ-резултат и според IBDQ-потскакилата на цревните симптоми и на системската функција.

Паучитис

Ефикасноста и безбедноста на интравенски ведолизумаб за лекување возрасни пациенти со хроничен паучитис биле покажани во рандомизирана двојно слепа плацебо-контролирана студија за евалуација на ефикасноста во 14. и во 34. недела (EARNEST). Пациентите коишто учествувале имале проктоколектомија и анална анастомоза на илеалната вреќичка (ileal pouch anal anastomosis – IPAA) поради улцеративен колитис барем една година пред рандомизацијата и развиле активен хроничен паучитис (дефиниран како антибиотски зависен (повторувачки) или антибиотски рефракторен), со модифициран основен индекс на активност на болеста паучитис (modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI)) со резултат ≥ 5 и со ендоскопски субрезултат ≥ 2 . Сите пациенти примале истовремена антибиотска терапија со ципрофлоксацин 500 mg двапати дневно од почетокот на лекувањето до 4. недела. Пациентите



по потреба примале дополнителна антибиотска терапија за време на студијата, вклучително и поради влошување на паучитисот.

Пациентите ($n = 102$) биле рандомизирани (1:1) да примаат или 300 mg интравенски ведолизумаб или интравенско плацебо во 0., 2. и во 6. недела и секои 8 недели потоа, до 30. недела. Примарната крајна точка била клиничка ремисија (дефинирана како резултат mPDAI < 5 и намалување на вкупниот резултат mPDAI за ≥ 2 поени од почетниот) во 14. недела. Табела 6 ги покажува резултатите од примарните и од секундарните крајни точки во 14. недела и табела 7 го покажува резултатот од секундарните крајни точки во 34. недела.

Табела 6. Резултати од ефикасноста на EARNEST во 14. недела

Крајна точка	Плацебо $n = 51$	Интравенски ведолизумаб $n = 51$	Разлика помеѓу ведолизумаб и плацебо (95 % CI) [процентуални поени]
Клиничка ремисија*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI-ремисија [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Клинички одговор [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Клиничката ремисија се дефинира како резултат mPDAI < 5 и намалување на вкупниот резултат mPDAI за ≥ 2 поени од почетниот.

[†] $p < 0,05$

[‡]PDAI-ремисијата се дефинира како PDAI-резултат < 7 и намалување на PDAI-резултатот за ≥ 3 поени од почетниот.

[§]Клиничкиот одговор се дефинира како намалување на резултатот mPDAI за ≥ 2 поени од почетниот.

Табела 7. Резултати од ефикасноста на EARNEST во 34. недела

Крајна точка	Плацебо $n = 51$	Интравенски ведолизумаб $n = 51$	Разлика помеѓу ведолизумаб и плацебо (95 % CI) [процентуални поени]
Клиничка ремисија*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-ремисија [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Клинички одговор [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Клиничката ремисија се дефинира како резултат mPDAI < 5 и намалување на вкупниот резултат mPDAI за ≥ 2 поени од почетниот.

[‡]PDAI-ремисијата се дефинира како PDAI-резултат < 7 и намалување на PDAI-резултатот за ≥ 3 поени од почетниот.

[§]Клиничкиот одговор се дефинира како намалување на резултатот mPDAI за ≥ 2 поени од почетниот.

Околу три третини од пациентите имале примено терапија (за улцеративен колитис или за паучитис) со антагонист на тумор-некротизирачкиот фактор алфа (TNF α) (33 во групата со ведолизумаб и 31 во групата со плацебо). Меѓу овие пациенти, 33,3 % во групата со ведолизумаб постигнале клиничка ремисија во 14. недела споредено со 9,7 % во групата со плацебо.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови (ЕМА) ја одложи обврската да ги достави резултатите од студиите со ведолизумаб во една или во повеќе подгрупи на педијатриската популација при улцеративен колитис, Кронава болест и при паучитис (видете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетички својства



Фармакокинетиката на единечна и на повеќекратна доза ведолизумаб била испитана кај здрави испитаници и кај пациенти со умерен до сериозно активен улцеративен колитис или со Кронова болест. Фармакокинетиката на ведолизумаб не била испитана кај пациенти со паучитис, но очекувано е да биде слична со онаа кај пациентите со умерен до сериозно активен улцеративен колитис или со Кронова болест.

Кај пациентите кај коишто бил даден 300 mg ведолизумаб како 30-минутна интравенска инфузија во 0. и во 2. недела, просечните серумски концентрации во 6. недела беа 27,9 mcg/mL ($SD \pm 15,51$) при улцеративен колитис и 26,8 mcg/mL ($SD \pm 17,45$) при Кронова болест. Во студии со интравенски ведолизумаб, почнувајќи во 6. недела, пациентите примале 300 mg интравенски ведолизумаб на секои 8 или 4 недели. Кај пациентите со улцеративен колитис, просечната серумска рамнотежна концентрација била 11,2 mcg/mL ($SD \pm 7,24$) и 38,3 mcg/mL ($SD \pm 24,43$), соодветно. Кај пациентите со Кронова болест просечните серумски рамнотежни концентрации биле 13,0 mcg/mL ($SD \pm 9,08$) и 34,8 mcg/mL ($SD \pm 22,55$), соодветно.

Дистрибуција

Фармакокинетичките анализи на населението покажуваат дека дистрибутивниот волумен на ведолизумаб е приближно 5 литри. Врзувањето на ведолизумаб со плазма-протеините не е истражено. Вedoлизумаб е терапевтско моноклонално антителио и не се очекува да се врзува за плазма-протеините.

Ведолизумаб не ја поминува крвно-мозочната бариера по интравенска примена. Кога Вedoлизумаб 450 mg бил приман интравенски, не бил откриен во цереброспиналната течност кај здрави испитаници.

Елиминација

Фармакокинетичките анализи на населението врз основа на податоците од интравенската и од супкутаната примена покажуваат дека ведолизумаб има клиренс од приближно 0,162 L/ден (по пат на линеарна елиминација) и серумски полуживот од 26 дена. Точниот пат на елиминација на ведолизумаб не е познат. Фармакокинетичките анализи на населението сугерираат дека иако ниските концентрации на албумин, поголемата телесна тежина и претходното лекување со антагонисти на TNF α може да го зголемат клиренсот на ведолизумаб, јачината на нивните ефекти не се смета за клинички релевантна.

Линеарност

Ведолизумаб покажал линеарна фармакокинетика при серумски концентрации поголеми од 1 mcg/mL.

Посебни популации

Возраста не влијае на клиренсот на ведолизумаб кај пациенти со улцеративен колитис и со Кронова болест, врз основа на фармакокинетичките анализи на населението. Не се очекува возраста да влијае врз клиренсот на ведолизумаб кај пациенти со паучитис. Не се спроведени формални студии за испитување на ефектите на бубрежното или на хепаталното оштетување врз фармакокинетиката на ведолизумаб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедност, фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност, канцероген потенцијал и за токсичност за репродукција и за развој.



Не биле спроведени долгорочни студии на животни со ведолизумаб за да се процени неговиот канцероген потенцијал бидејќи не постојат фармаколошки модели на одговор на моноклоналните антитела. Кај видови коишто пројавуваат фармаколошки одговор (циномолгус мајмуни) нема докази за клеточна хиперплазија или за системска имуномодулација, што потенцијално може да биде поврзана со онкогенеза при 13- и при 26-неделни токсиколошки испитувања. Дополнително, не се откриени ефекти на ведолизумаб врз брзината на пролиферацијата или за цитотоксичност на хуманата туморска $\alpha_4\beta_7$ -интергин експресивна клеточна линија *ин витро*.

Не се спроведени специфични студии со ведолизумаб за плодност кај животни. Не може да се извлече дефинитивен заклучок за машките репродуктивни органи кај цинолгус мајмуни (макаки мајмуни) при студија за токсичност со повторена доза. Со оглед на тоа дека ведолизумаб не се врзува за ткивото на машките репродуктивни органи кај мајмуни и кај луѓе и со оглед на неафектираната плодност забележана кај машки глвци со дефицит на β_7 -интергин, не се очекува влијание на ведолизумаб врз машката плодност.

Примената на ведолизумаб кај бремени цинолгус мајмуни во поголемиот дел од бременоста не докажала ефекти за тератогеност, врз пренаталниот или врз постнаталниот развој кај доенчиња до 6-месечна возраст. Ниски нивоа ($< 300 \text{ mcg/L}$) ведолизумаб биле откриени на 28. ден по раѓањето во млекото на 3 од 11 цинолгус мајмуни, лекувани со доза од 100 mg/kg ведолизумаб на секои 2 недели и кај ниту едно животно коешто примало 10 mg/kg .

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти:

- L-хистидин,
- L-хистидин монохидрохлорид,
- L-аргинин хидрохлорид,
- Сахароза,
- Полисорбат 80.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

3 години.

Стабилноста на реконституираниот раствор во вијалата изнесува 8 часа на $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$. Стабилноста на разредениот раствор на натриум хлорид 9 mg/ml ($0,9\%$) раствор за инјектирање во кесата за инфузија е 12 часа на $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ или 24 часа на $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$.

Комбинираната стабилност при употреба на ведолизумаб во вијалата и во кесата за инфузија со натриум хлорид 9 mg/mL ($0,9\%$) раствор за инјектирање е вкупно 12 часа на $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ или 24 часа на $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$. Периодот од 24 часа може да вклучува до 8 часа чување на температура $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ за реконституиран раствор во вијалата и до 12 часа чување на температура $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ за разреден раствор во кеса за инфузија, но кесата за инфузија мора да се чува во фрижидер ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$) остатокот од 24-часовниот периодот.

Не го замрзнувајте готовиот раствор во вијалата или разредениот раствор во кесата за инфузија.

	Начин на чување	
	Фрижидер ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$)	$20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$
Реконституиран раствор во вијалата	8 часа	Не го чувајте ¹
Разреден раствор во натриум хлорид 9 mg/ml ($0,9$)	24 часа ^{2,3}	12 часа ²

% раствор за инјекции		
-----------------------	--	--

¹Дозволен е до 30 минути за реконституција.

²Во наведеното време се претпоставува дека реконституираниот раствор веднаш се разредува во натриум хлорид 9 mg/ml (0,9 %) раствор за инјектирање и се чува само во кесата за инфузија. Времето кога реконституираниот раствор се чувал во вијалата треба да се одземе од времето кога растворот може да се чува во кесата за инфузија.

³Оваа временска рамка може да вклучува до 12 часа на 20 °C – 25 °C.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2 °C – 8 °C). Чувајте ја вијалата во надворешното пакување заштитена од светлина.

Околу начинот на чување по реконституција и по разредување на лекот, видете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

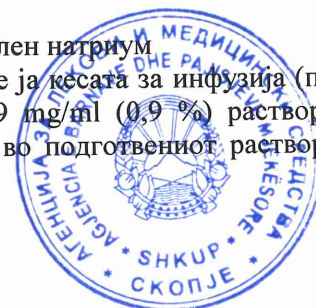
Прашок за концентрат за раствор за инфузија во стаклена, стакло тип I, вијала (20 ml), затворена со гумен чеп и со алуминиумски прстен заштитен со пластично капаче.

Секое пакување содржи по една вијала.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на производот и друго ракување

Упатство за реконституција и за инфузија

1. Користете асептична техника при подготовка на растворот за интравенска инфузија Ентивио.
2. Отстранете го капачето од вијалата и избришете го гумениот чеп со тупфер со алкохол. Реконституирајте го ведолизумаб со 4,8 ml стерилна вода за инјекции на собна температура (20 °C – 25 °C), со помош на шприц со игла со големина 21 G – 25 G.
3. Вметнете ја иглата во вијалата низ центарот на чепот и насочете го протокот на течност кон сидот на вијалата за да избегнете прекумерно пенење.
4. Нежно вртете ја вијалата најмалку 15 секунди. Не тресете енергично ниту превртувајте.
5. Оставете ја вијалата да отстои до 20 минути на собна температура (20 °C – 25 °C) за да се овозможи реконституција и слегнување на пената; за тоа време вијалата смее да се врти и да се проверува растворањето. Ако содржината не се раствори целосно по 20 минути, почекајте уште дополнителни 10 минути.
6. Прегледајте го реконституираниот раствор визуелно за присуство на честички и за промена на бојата пред разредувањето. Растворот треба да биде бистар или опалесцентен, безбоен до светложолт и без видливи честички. Реконституиран раствор со некарактеристична боја или којшто содржи честички не смее да се прима.
7. Откако ќе се раствори, нежно превртете ја вијалата 3 пати.
8. Веднаш повлечете 5 ml (300 mg) реконституиран Ентивио користејќи шприц со игла со големина 21 G – 25 G.
9. Додадете 5 ml (300 mg) реконституиран Ентивио во 250 ml стерилен натриум хлорид 9 mg/ml (0,9 %) раствор за инјектирање и нежно измешајте ја кесата за инфузија (пред додавање Ентивио не мора да се вадат 5 ml натриум хлорид 9 mg/ml (0,9 %) раствор за инјектирање од кесата за инфузија). Не додавајте други лекови во подготвениот раствор за



инфузија или во сетот за интравенска инфузија. Растворот за инфузија да се даде во тек на 30 минути (видете го делот 4.2).

Откако ќе се реконституира, растворот за инфузија треба да се употреби што е можно поскоро.

Не чувајте за повторна употреба неискористен дел од реконституираниот раствор или од растворот за инфузија.

Секоја вијала е наменета само за еднакратна употреба.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ Скопје,
бул. Александар Македонски 12,
1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ/-ЕВИ НА ОДОБРЕНИЕТО/-ЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ентивио 300 mg x 1 вијала: 11-3447/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

15.7.2022

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2024 год.

