

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Wrzodzące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnym jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnych, a następnie podawać co 2 tygodnie.

Schemat dawkowania dożylnych, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Brak wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.

Brak danych dotyczących zmiany leczenia pacjentów z wedolizumabu podawanego podskórnym na wedolizumab podawany dożylnych w okresie leczenia podtrzymującego.

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

Wznowienie leczenia i pominięte dawki

Jeśli leczenie wedolizumabem podawanym podskórnym zostanie przerwane lub pacjent pominął przyjęcie zaplanowanej dawki (dawek) wedolizumabu, należy doradzić pacjentowi jak najszybsze wstrzyknięcie kolejnej dawki podskórnej, a następnie przyjmowanie leku co 2 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 46 tygodni. Podczas wznowienia leczenia z podawaniem wedolizumabu podskórnym uzyskano skuteczność bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z iniekcją w miejscu podania podskórnego (patrz punkt 4.8).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Entyvio roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnym samodzielnie. W odpowiedniej ulotce dla pacjenta podano wyczerpujące instrukcje dotyczące

podawania leku przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego.

W celu uzyskania dodatkowych instrukcji dotyczących przygotowania i specjalnych środków ostrożności dotyczących obchodzenia się z produktem leczniczym patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8).

W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.3).

Zakażenia

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

Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

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

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

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

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

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

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

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

Żywe i doustne szczepionki

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

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

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

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

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

Szczepienia

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność wedolizumabu w mleku ludzkim. Wpływ wedolizumabu na dzieci karmione piersią jest nieznany. Zastosowanie wedolizumabu u kobiet karmiących piersią należy rozważyć, biorąc pod uwagę stosunek korzyści z leczenia dla matki do potencjalnego zagrożenia dla niemowlęcia.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po podaniu podskórnym) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab podskórnym, w porównaniu do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła
	Niezbyt często	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej, półpasiec
	Bardzo rzadko	Zapalenie płuc
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Parestezje
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel
	Nieznaną	Śródmiąższowa choroba płuc

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzki krwawnicze odbytu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
	Często	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka Reakcje w miejscu podania [#]
	Niezbyt często	Reakcja w miejscu infuzji (obejmująca: ból w miejscu infuzji i podrażnienie w miejscu infuzji), reakcja związana z infuzją, dreszcze, uczucie zimna

*Jeśli nie zaznaczono inaczej, częstość opiera się na danych z badań klinicznych obejmujących podawanie dożylnie.

[#]Dotyczy jedynie podania podskórnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, rumień lub świąd) zgłaszano u 5,1% pacjentów otrzymujących wedolizumab podskórnie (zbiorcza analiza bezpieczeństwa). Żadna z nich nie spowodowała przerwania badanego leczenia ani zmian schematu dawkowania. Większość reakcji w miejscu podania ustąpiła w ciągu 1-4 dni. Nie było doniesień o reakcji anafilaktycznej po podskórnym podaniu wedolizumabu.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wedolizumabu podawanego dożylnie wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wedolizumabu podawanego dożylnie wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących

wedolizumab oraz 0,06 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

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

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego podskórnie częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem wynosiła 0,26 na pacjento-rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i grypa.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego podskórnie częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnie wynosiła 0,02 na pacjento-rok.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie i podskórnie częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u pacjentów z BMI mniejszym niż 30 kg/m² pc.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie i podskórnie nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α .

Nowotwory złośliwe

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33.

Mechanizm działania

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

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

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

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

Immunogenność

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wrzodzące zapalenie jelita grubego — wedolizumab do podawania dożylnego

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

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

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

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

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

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

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

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

W badaniu GEMINI 1 2 kohorty pacjentów otrzymywały wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 373 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną w tygodniu 6, randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do 1 z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie, lub placebo co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 6, pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną i otrzymywali kortykosteroidy byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52. W Tabeli 3 przedstawione są wyniki dla głównego i drugorzędowych kryteriów oceny.

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

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

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

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

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

W ocenie jakości życia (ang. HRQoL) użyto swoistego dla choroby kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ) oraz kwestionariuszy ogólnych SF-36 i EQ-5D. Analizy eksploracyjne wskazują na znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab. Poprawa ta była znamienne większa w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 6 i tygodniu 52 w

kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, wszystkich podskal kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne) oraz wszystkich podskal SF-36, w tym łącznej oceny fizycznej (ang. PCS) i łącznej oceny zdrowia psychicznego (ang. MCS).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - wedolizumab do podawania podskórnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego podskórnym w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik w skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem cząstkowym ≥ 2) wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym punkty końcowe skuteczności w 52 tygodniu (VISIBLE 1). Pacjenci włączeni do badania VISIBLE 1 (n=383) mieli niepowodzenie co najmniej 1 konwencjonalnej terapii, w tym niepowodzenie leczenia kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistami TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi). Dozwolone było jednoczesne podawanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Pacjenci, którzy w badaniu otwartym leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie uzyskali odpowiedź kliniczną w 6 tygodniu, kwalifikowali się do randomizacji. Do oceny punktów końcowych w 52 tygodniu 216 (56,4%) pacjentów zostało zrandomizowanych i leczonych metodą podwójnie ślepej próby (2:1:1) zgodnie z 1 z następujących schematów: wedolizumab podawany podskórnym w dawce 108 mg co 2 tygodnie, wedolizumab podawany dożylnym w dawce 300 mg co 8 tygodni lub placebo.

Wyjściowe dane demograficzne były podobne u pacjentów w grupach otrzymujących wedolizumab i placebo. Wyjściowy wynik w skali Mayo wynosił od 9 do 12 (ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u około 62% i od 6 do 8 w skali Mayo (umiarkowane wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u około 38% pacjentów całej populacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania jakim była remisja kliniczna zdefiniowano jako wynik w pełnej skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty i brak indywidualnego wyniku cząstkowego w tej skali > 1 punkt w 52 tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 6 tygodniu leczenia indukcyjnego wedolizumabem podawanym dożylnym. Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku w całkowitej skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku cząstkowego odnoszącego się do krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub wyniku bezwzględnego krwawienia z odbytnicy o ≤ 2 punkty i brakiem jakiegokolwiek cząstkowego wyniku w tej skali > 1 punkt.

W Tabeli 4 przedstawiono ocenione wyniki z pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania VISIBLE I

Punkt końcowy ^a	Placebo ^b n = 56	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 106	Wedolizumab iv. 300 mg co 8 tygodni n = 54	Szacunkowa ocena ^c różnic w zakresie leczenia (95% CI) Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo	Wartość p ^c
Remisja kliniczna ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Wygojenie błony śluzowej ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Trwała odpowiedź kliniczna ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Trwała remisja kliniczna ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aPunkty końcowe są przedstawione w kolejności, w której przeprowadzono badanie stałej sekwencji w celu kontroli błędu typu 1 przy 5%

^bGrupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymali dożylnie wedolizumab w 0 tygodniu i 2 tygodniu i zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo od 6 tygodnia do 52 tygodnia.

^cSzacunkowa ocena w zakresie różnic leczenia i wartości p dla wszystkich punktów końcowych na podstawie metody Cochrane'a-Mantela-Haenszela

^dRemisja kliniczna: wynik w pełnej skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty i brak cząstkowego wyniku > 1 punkt w 52 tygodniu

^eWygojenie błony śluzowej: wynik cząstkowy oceny endoskopowej Mayo ≤ 1 punkt

^fTrwała odpowiedź kliniczna: odpowiedź kliniczna występująca w tygodniach 6 i 52

^gTrwała remisja kliniczna: remisja kliniczna występująca w tygodniach 6 i 52

^hRemisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów: pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przegrali przyjmowanie kortykosteroidów i byli w remisji klinicznej w 52 tygodniu. Liczba pacjentów przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania wynosiła n = 24 w przypadku placebo, n = 45 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnie i n = 21 w przypadku wedolizumabu podawanego dożylnie

NS = nieistotne statystycznie (2-stronna wartość p > 0,05)

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe analizowano w podgrupach pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNFα (37%; n = 80), i u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistą TNFα (63%; n = 136). Wyniki badanych pacjentów leczonych placebo i wedolizumabem podawanym podskórnie w tych podgrupach przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki badania VISIBLE 1 w 52 tygodniu analizowane z uwzględnieniem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α

	Leczenie co 2 tygodnie	
	Placebo	Wedolizumab sc. 108 mg
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia antagonistą TNFα	n = 19	n = 39
Remisja kliniczna	5,3%	33,3%
Wygojenie błony śluzowej	5,3%	46,2%
Trwała odpowiedź kliniczna	15,8%	66,7%
Trwała remisja kliniczna	0%	2,6%
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	8,3%	27,3%
Bez wcześniejszego leczenia antagonistą TNFα	n = 37	n = 67
Remisja kliniczna	18,9%	53,7%
Wygojenie błony śluzowej	29,7%	62,7%
Trwała odpowiedź kliniczna	35,1%	62,7%
Trwała remisja kliniczna	8,1%	22,4%
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów b	8,3%	30,4%

^aPacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α i którzy stosowali doustne kortykosteroidy na początku badania, n = 12 w przypadku placebo i n = 22 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnie

^b Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α i stosowali doustnie kortykosteroidy na początku badania, n = 12 w przypadku placebo i n = 23 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnie

Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL) oceniono za pomocą Kwestionariusza choroby zapalnej jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), narzędzia specyficznego dla choroby oraz kwestionariusza EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, w tym EQ 5D VAS), który jest pomiarem ogólnym. Wydajność w pracy została oceniona za pomocą kwestionariusza wydajności w pracy i upośledzenia aktywności (ang. work productivity and activity impairment questionnaire, WPAI-UC). U pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnie poprawa wyników IBDQ, EQ5D i WPAIUC w 52 tygodniu utrzymywała się w większym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie VISIBLE 1, mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu dodatkowym prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia wedolizumabem podawanym podskórnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Pacjenci uczestniczący w badaniu VISIBLE 1, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu, otrzymali trzecią dawkę wedolizumabu 300 mg w infuzji dożylniej w 6 tygodniu. Spośród pacjentów, którzy otrzymali trzecią dawkę wedolizumabu 300 mg w infuzji dożylniej w 6 tygodniu, 79,7% (114/143) uzyskało odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie. Remisję kliniczną ocenianą na podstawie wyniku w częściowej skali Mayo (standardowo pomiar ten obejmuje 3 z 4 ocenianych podskal pełnej skali Mayo: częstość wypróżnień, krwawienie z odbytu i ogólna ocena lekarza) osiągnęło 39,2% (40/102) z tych pacjentów w 40 tygodniu po zmianie leczenia na wedolizumab podawany podskórnie w otwartym badaniu dodatkowym.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy leczonej wedolizumabem podawanym dożylnie w badaniu VISIBLE 1 otrzymywali wedolizumab w dawce 300 mg dożylnie w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni, aż do 52 tygodnia. W 52 tygodniu pacjenci ci wzięli udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywali wedolizumab podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie. Remisja kliniczna oceniana na podstawie wyniku w częściowej skali Mayo utrzymała się u 77% pacjentów w

24 tygodniu po zmianie leczenia na wedolizumab podawany podskórnie w otwartym badaniu dodatkowym.

Choroba Leśniowskiego-Crohna — wedolizumab do podawania dożylnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [CDAI] od 220 do 450) oceniano w 2 badaniach (GEMINI 2 i 3).

U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidów, leków immunomodulujących i/lub antagonisty TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i antybiotyków.

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

Badanie GEMINI 2 obejmowało 2 kohorty pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniach 0 i 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 461 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o \geq 70 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do 1 z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie, lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną widoczną w tygodniu 6 byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52 (patrz Tabela 7).

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

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

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

*p < 0,05

[†]wynik nieznamienne statystycznie[‡]drugorzędne kryterium oceny końcowej będzie oceniane jako eksploracyjne w zaplanowanej procedurze testowania statystycznego[§]wynik nieznamienne statystycznie, w związku z czym inne kryteria oceny końcowej nie były testowane statystycznie[¶]n = 157 dla placebo i n = 158 dla wedolizumabu[#]Utrzymująca się remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniach 6 i 10[^]Eksploracyjne kryterium skuteczności leczenia

Tabela 7. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 2

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

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna — wedolizumab do podawania podskórnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego podskórnym w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik w skali CDAI od 220 do 450) wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym punkty końcowe skuteczności w 52 tygodniu (VISIBLE 2). Do badania VISIBLE 2 włączono pacjentów (n = 644) z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją jednej z konwencjonalnych terapii, w tym leczenia kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistami TNF α (w tym pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi). Dozwolone było jednoczesne podawanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Pacjenci, którzy podczas otwartego badania klinicznego uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem podawanym dożylnie w 6 tygodniu, kwalifikowali się do randomizacji. W celu oceny punktów końcowych 52 tygodnia 409 (64%) pacjentów zostało zrandomizowanych i leczonych w ramach podwójnie ślepej próby (2:1) w grupie otrzymującej wedolizumab podskórnym 108 mg (n = 275) lub placebo podskórnym (n = 134) co 2 tygodnie.

Wyjściowe dane demograficzne były podobne zarówno u pacjentów w grupach otrzymujących wedolizumab jak i placebo. Wyjściowy wynik w skali CDAI wynosił > 330 (ciężka choroba Leśniowskiego-Crohna) u około 41% i \leq 330 (umiarkowana choroba Leśniowskiego-Crohna) u około 59% pacjentów całej populacji badania.

Począwszy od 6 tygodnia pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku w skali CDAI o \geq 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) i otrzymywali kortykosteroidy, byli zobowiązani do rozpoczęcia schematu zmniejszania dawki przyjmowanych kortykosteroidów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją kliniczną (wynik w skali CDAI \leq 150) w 52 tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów ze zwiększoną odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie wyniku w skali CDAI o \geq 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) w 52 tygodniu, odsetek pacjentów z remisją bez przyjmowania kortykosteroidów (pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku, którzy przegrali stosowanie kortykosteroidów i byli w fazie remisji klinicznej) w 52 tygodniu oraz odsetek pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF α , a którzy osiągnęli remisję kliniczną (wynik w skali CDAI \leq 150) w 52 tygodniu. W Tabeli 8 przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych

Tabela 8. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu badania VISIBLE 2

Punkt końcowy*	Placebo [†] n = 134	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 275	Szacunkowa [‡] różnica w zakresie leczenia (95% CI)	Wartość p [‡]
			Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo	
Remisja kliniczna [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Zwiększenie odpowiedzi klinicznej [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Remisja kliniczna u pacjentów nieleczonych antagonistą TNF α ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

* Punkty końcowe są przedstawione w kolejności, w której przeprowadzono badanie stałej sekwencji w celu kontroli błędu typu 1 przy 5%

[†] Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymali dożylnie wedolizumab w 0 tygodniu i 2 tygodniu i zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo od 6 tygodnia do 52 tygodnia.

[‡] Szacunkowa ocena w zakresie różnic leczenia i wartości p dla wszystkich punktów końcowych na podstawie metody Cochrane'a-Mantela-Haenszela

[§] Remisja kliniczna: ocena w skali CDAI \leq 150, w 52 tyg.

[#] Zwiększenie odpowiedzi klinicznej \geq 100-punktowe zmniejszenie wyniku w skali CDAI w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 0) w 52 tygodniu

^{**} Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów: pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przegrali przyjmowanie kortykosteroidów i byli w remisji klinicznej w 52 tygodniu. Liczba pacjentów przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania wynosiła n = 44 w przypadku placebo i n = 95 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnym.

^{††} Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI \leq 150, w 52 tygodniu) u pacjentów wcześniej nieleczonych antagonistami TNF α (n = 63 w grupie placebo; n = 107 w grupie otrzymującej wedolizumab podawany podskórnym)

^{‡‡} nominalna wartość p

NS = nieistotne statystycznie (2-punktowa wartość > 0,05)

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe analizowano w podgrupach pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α (42%; n = 170), pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie wcześniejszego leczenia antagonistami TNF α (51%; n = 210) oraz pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni antagonistą TNF α , ale leczenie nie zakończyło się niepowodzeniem (7%; n = 29). Wyniki badanych pacjentów leczonych placebo lub wedolizumabem podawanym podskórnym w tych podgrupach przedstawiono w Tabelach 9 i 10.

Tabela 9. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu u pacjentów nieleczonych wcześniej antagonistą TNF α w badaniu VISIBLE 2

Punkt końcowy	Placebo n = 63	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 107	Różnica w leczeniu (95% CI)
			Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo
Remisja kliniczna	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Zwiększona odpowiedź kliniczna	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

^{**} Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α i stosowali doustnie kortykosteroidy na początku badania, n = 22 w przypadku placebo i n = 39 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnym

Tabela 10. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu u pacjentów z niepowodzeniem leczenia antagonistą TNF α w badaniu VISIBLE 2

Punkt końcowy	Placebo n = 59	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 151	Różnica w leczeniu (95% CI)
			Wedolizumab s.c. w porównaniu do placebo
Remisja kliniczna	28,8%	46,4%	17,6 (3,8, 31,4)
Zwiększona odpowiedź kliniczna	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8, 18,2)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2, 54,5)

** Pacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α i którzy stosowali doustne kortykosteroidy na początku badania, n = 20 w przypadku placebo i n = 52 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnice

HRQOL oceniano za pomocą IBDQ, narzędzia specyficznego dla choroby oraz kwestionariusza EQ5D (w tym EQ-5D VAS), który jest pomiarem ogólnym. Wydajność w pracy oceniano za pomocą kwestionariusza WPAI-CD. Poprawa w zakresie ocen kwestionariuszy IBDQ, EQ-5D i WPAI-CD w 52 tygodniu utrzymywała się w większym zakresie u pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnice niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie VISIBLE 2, mogli wziąć udział w trwającym otwartym badaniu dodatkowym prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia wedolizumabem podawanym podskórnice u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Entyvio w 1 lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę wedolizumabu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Wchłanianie

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

W badaniach u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymujących wedolizumab podawany podskórnice, począwszy od 6 tygodnia, pacjenci otrzymywali 108 mg wedolizumabu co 2 tygodnie. Średnie minimalne stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły 35,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 15,2$) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 31,4 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 14,7$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Biodostępność wedolizumabu po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 108 mg w porównaniu do dożylnego

podania pojedynczej dawki wynosiła około 75%. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosiła 7 dni (zakres od 3 do 14 dni), a średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) wynosiło 15,4 $\mu\text{g/ml}$ ($SD \pm 3,2$).

Dystrybucja

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

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

Eliminacja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że całkowity klirens wedolizumabu z organizmu wynosi około 0,169 litra/dobę, a okres półtrwania w surowicy wynosi 24 dni. Dokładny szlak wydalania wedolizumabu jest nieznany. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że małe stężenie albumin, duża masa ciała oraz uprzednie leczenie lekami przeciwko TNF mogą zwiększać klirens wedolizumabu, jednakże zakres działania tych czynników nie jest uważany za klinicznie znaczący.

Liniowość

Wedolizumab wykazuje liniową farmakokinetykę przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1 $\mu\text{g/ml}$.

Szczególne populacje

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian dwuwodny
L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). W celu ochrony przed światłem ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

W razie konieczności ampułko-strzykawkę i wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można przechowywać poza lodówką w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 7 dni. Nie używać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli pozostawały poza lodówką przez ponad 7 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań w strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I z przymocowaną cienkościenną igłą 27 G, 1,27 cm. Strzykawka ma gumową osłonę igły zamkniętą w plastikowej osłonie i gumowy korek.

Wedolizumab do podawania podskórnego w ampułko-strzykawce to jednorazowy zestaw do ręcznego wstrzykiwania leku. Każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w urządzenie zabezpieczające, które uruchamia się, aby wysunąć i zablokować osłonę igły po zakończeniu wstrzyknięcia.

Opakowania zawierające 1 ampułko-strzykawkę i opakowania zbiorcze zawierające 2 (2 opakowania z 1) lub 6 (6 opakowań z 1) ampułko-strzykawkę.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I z przymocowaną cienkościenną igłą 27 G, 1,27 cm. Strzykawka ma gumową osłonę igły zamkniętą w plastikowej osłonie i gumowy korek.

Wedolizumab do podawania podskórnego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym to jednorazowy zestaw do ręcznego wstrzykiwania leku. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest wyposażony w automatyczną osłonę igły, która wysuwa się i blokuje igłę po wyprowadzeniu urządzenia z miejsca wstrzyknięcia.

Opakowania z 1 wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym i opakowania zbiorcze z 2 (2 opakowania po 1) lub z 6 (6 opakowań po 1) wstrzykiwaczami półautomatycznymi napełnionymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja podawania

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lodówki należy odczekać 30 minut przed podaniem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Nie należy pozostawiać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego narażonych na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.

Nie zamrażać. Nie używać, jeśli produkt został zamrożony.

Przed podaniem należy skontrolować roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień. Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli widoczne są cząstki materii lub odbarwienia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/14/923/002 1 ampułko-strzykawka

EU/1/14/923/003 Opakowanie zbiorcze: 2 (2 opakowania x 1) ampułko-strzykawki

EU/1/14/923/004 Opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) ampułko-strzykawk

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/14/923/005 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

EU/1/14/923/006 Opakowanie zbiorcze: 2 (2 opakowania x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

EU/1/14/923/007 Opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22 marca 2021 r.

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