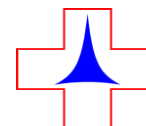

Případ pacientky s komplikovaným průběhem Crohnovy choroby

MUDr. Lenka Nedbalová, IBD Centrum KNL a.s. - Turnov



Disclaimer

- přednáška je sponzorovaná společností Takeda
- lékaři by měli hlásit podezření na NÚ léčivých přípravků prostřednictvím národního systému hlášení NÚ (SÚKL) a zároveň by měli společnosti Takeda hlásit NÚ spojené s užíváním přípravku z portfolia společnosti
- DSO-CZ@takeda.com Tel. +420 731 620 970

Úvod kazuistiky

- 39 - letá pacientka s CN lokalizovanou v ICK oblasti
- diagnostikována ve 20 letech komplikací → operována pro „akutní perforovanou apendicitidu“ s peritonitidou
- následovaly opakované laparotomie a revize, vznik sterkorální píštěle → revize a sutura TI, v krátké době opět revize a drenáž abscesu → resekce céka a TI s ileoascendentoanastomózou
- 9/1999 předána k dispenzarizaci na naše pracoviště
- nekuřačka, jinak zdravá, rodinná anamnéza negativní, alergie: Augmentin, Cotrimoxazol
- v roce 2001 a 2006 via sectio cesarea porodila 2 zdravé děti - díky dlouhodobé remisi choroby
- terapie: budesonid , mesalazin

Remise choroby byla dlouhá, až do roku 2011 (cca 10 let)

- od konce roku 2010 křečovitě bolesti břicha a průjemovitá stolice 3-4x denně bez nočních defekací, v laboratoři lehce vyšší CRP a sideropenická anemie, výživové parametry pacientky byly v pořádku s normální hodnotou albuminu a celkové bílkoviny
- koloskopie 4/2011: normální slizniční nález v celém tlustém střevě, ileoascendentoanastomóza neprůchodná pro enteroskop, s vředy a kontaktním krvácením
- MR enterografie 5/2011: fibrózní stenóza distálního úseku ilea a ileokolické anastomózy délky 6 cm bez známek aktivní inflamace. Prestenotická dilatace kliček ilea.^{1,2} Proximálně od stenózy bez známek zánětlivého poškození kliček tenkého střeva

Jak dále postupovat?

- A) pokračovat v konzervativní terapii?
- B) indikovat operační řešení?^{1,2}

1. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s NSZ – 2. část: Crohnova nemoc, Z.Šerclová, O. Ryska, M. Bortlík, R. Gurlich, P. Lisý, M. Lukáš et al., *Gastroenterol. Hepatol.* 2015;69(3):223-238
2. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease, Dignass A, Van Assche G, Lindsay J et al., *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:28-62

U pacientky byla indikována chirurgická léčba → 7.6.2011

- resekce anastomózy pro stenózu
- pooperační průběh bez komplikací
- hospitalizována byla 8 dní

1. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s NSZ – 2. část: Crohnova nemoc, Z.Šerclová, O. Ryska, M. Bortlík, R. Gurlich, P. Lisý, M. Lukáš et al., *Gastroenterol. Hepatol.* 2015;69(3):223-238
2. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease, Dignass A, Van Assche G, Lindsay J et al., *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:28-62

Kazuistika pokračuje → pooperační terapie

- mesalazin , budesonid
- 6/2012 koloskopie: kompletní slizniční endoskopická remise - nebyl důvod měnit zavedenou medikaci - v klinické remisi byla necelé 2 roky
- od 2/2014 leukocytóza (14,7 až 15,4 $10^9/l$ leukocytů, v diferenciálu vyšší počet neutrofilů), hematolog nenalezl jiný důvod leukocytózy, než je aktivita CN, CRP neg.
- od 3/2014 se klinicky zhoršila: pocit „vetřelce“ v břiše, nadýmání, častější průjemovitá stolice 5x denně bez krve a hlenu
- od 3/2014 jsme zahájili terapii azathioprinem 2 mg/kg hmotnosti (TPMT - přirozený genotyp, rychlý metabolizátor)
- v krátké době jsme terapii Azathioprinem vysadili pro NÚ - akutní pankreatitida

Zahájili jsme terapii SKS a indikovali kontrolní koloskopii

- 4/2014 jsme zahájili terapii SKS - Prednison 50 mg/den
- 9/2014 kontrolní koloskopie - Prednison 25mg/den (klinické zlepšení):
anastomóza po reresekci s jedním velkým vředem a v NTI mnohočetné vředy
s aktivním zánětem bez stenózy - Ri4
→Závěr:
 - kortikorezistence, v anamnéze akutní pankreatitida při terapii azathioprinem
 - zahájena biologické terapie IFX (11/2014 – 12/2014) - proběhly pouze dvě aplikace
 - po podání první dávky IFX došlo ke zlepšení stavu pouze na 7 dní, přidaly se kloubní problémy, bolesti nosných i periferních kloubů s otoky, obtíže se opakovaly i po druhé aplikaci IFX
 - 12/2014 swich biologické terapie - zahájili jsme terapii ADA indukcí

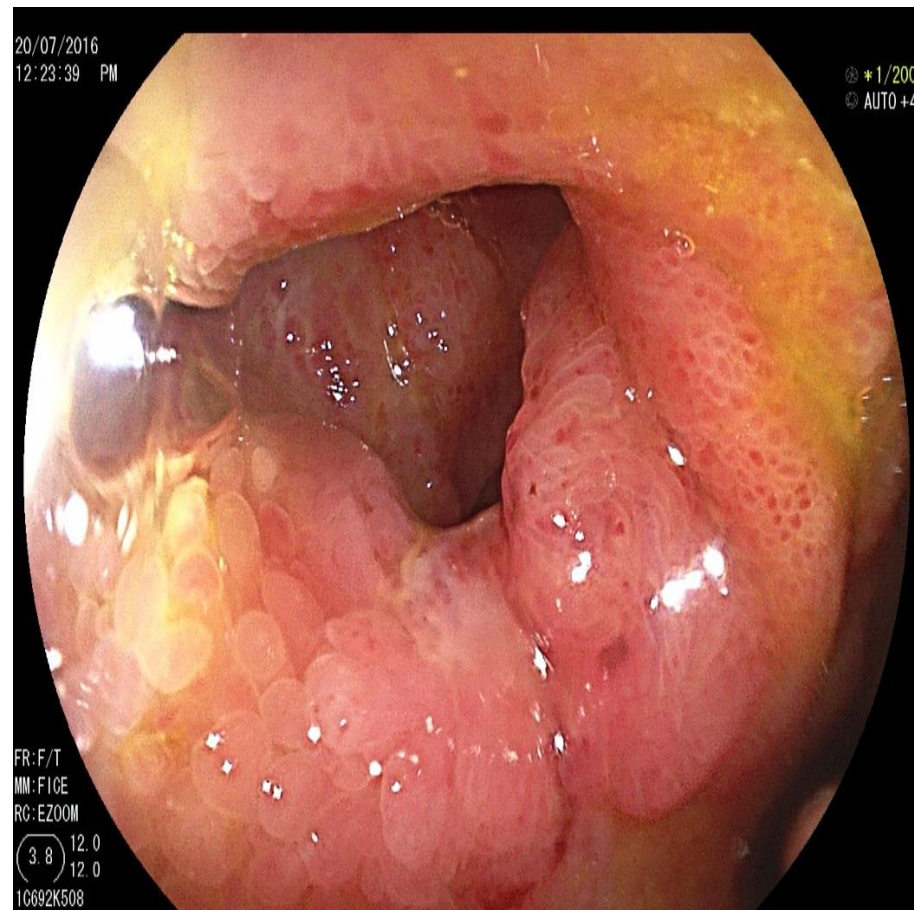
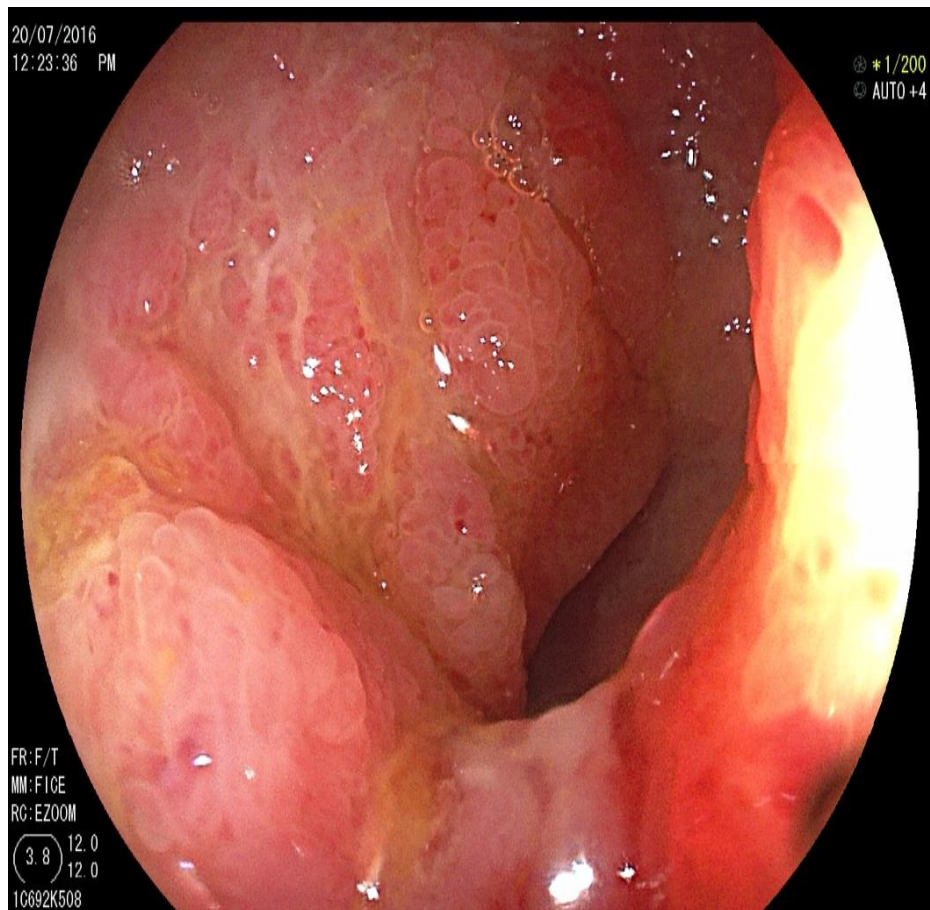
Léčba ADA byla zahájena 12/2014 a ukončena 9/2016 pro sekundární selhání

- efekt indukční terapie byl hodnocen klinicky, laboratorně a endoskopicky
 - bez obtíží, normalizovaly se leukocyty, biochemie bez patologie, CRP v normě
 - **koloskopie 2/2015**: na volně průchodné anastomóze nacházíme větší vřed, NTI slizničně výrazně zhojeno - Ri1
 - **koloskopie indikovala intenzifikovaný režim podávání ADA**
 - **do 6/2016** pacientka bez obtíží, laboratorně bez patologie, CRP v normě
 - následovalo zhoršení stavu - bolesti břicha, 6-8 stolic denně, bez krve, v laboratoři opět leukocytóza , CRP negativní , **FKALP > 800 mcg/g**
 - **koloskopie 7/2016**: anastomóza bez stenózy, NTI bez stenózy, nacházíme mnohočetné velké vředy a těžký zánět až do 40 cm zavedení v NTI - Ri4
- Závěr**:
- sekundární selhání terapie ADA (intenzifikovaný režim), přidali jsme SKS, ATB a požádali zdravotní pojišťovnu o schválení intenzifikace již intenzifikovaného režimu podávání ADA, 80 mg 1x týdně, pojišťovna nám tuto terapii schválila
 - **8/2016 FK**: through hladina ADA 0 g/ml, Ab/ADA pozitivní 27,9 AU/ml

9/2016 zaslána žádost na §16 PVZP - schválení terapie VDZ- byla schválena do 15 dnů

PVZP: pojišťovna VZP

Endoskopický nález před zahájením terapie VDZ - Ri4 7/2016

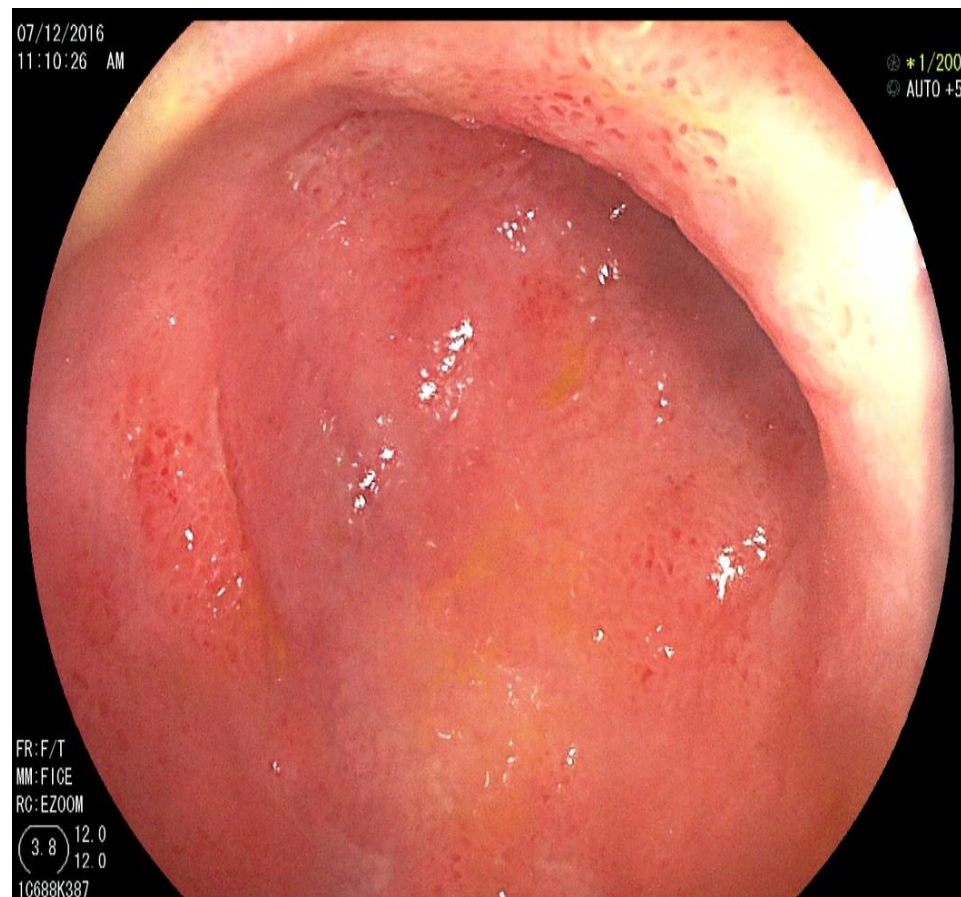
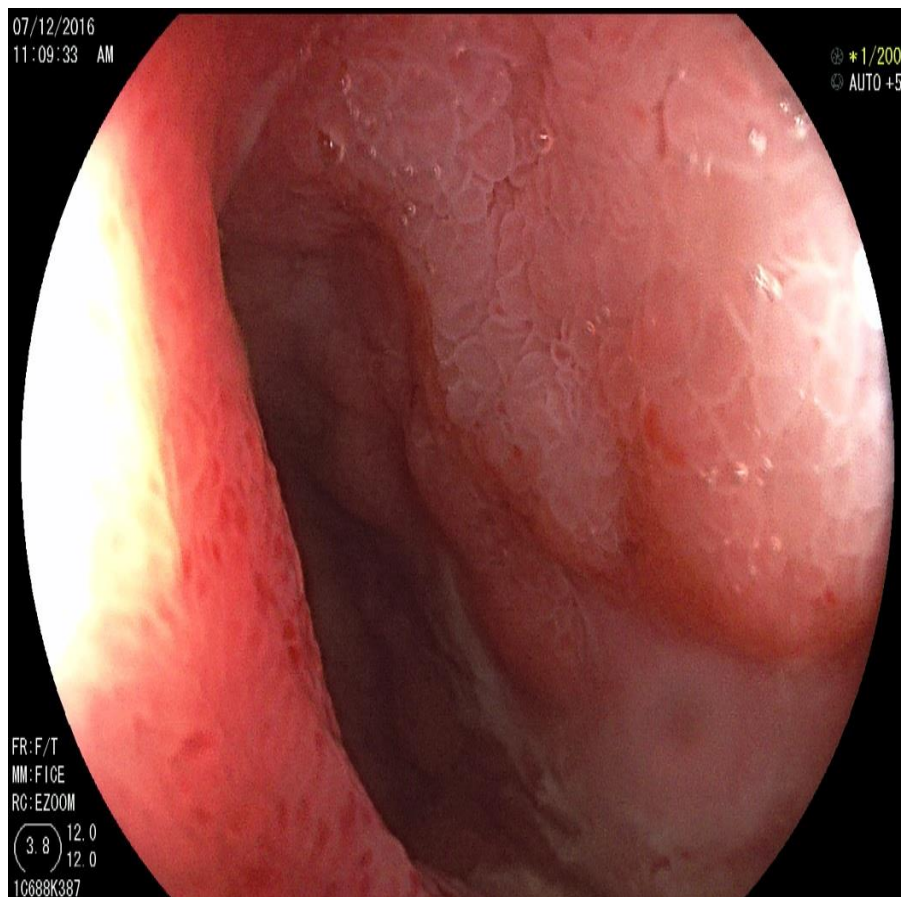


Zahájení léčby VDZ - 10/2016

- indukční režim 0-2-6 týden 300 mg i.v.
- při druhé aplikaci byla pacientka výrazně klinicky zlepšená a při třetí aplikaci klinické zlepšení trvalo
- [FKALP 12/2016](#): pokles na 224 mcg/g
- [koloskopie 12/2016](#): zhojená a průchodná anastomóza, vředy v NTI se výrazně hojí, zánětlivé změny okolní sliznice minimální, Ri2
- pacientka dostala čtvrtou aplikaci 10. týden (aplikace až po hodnotící koloskopii) a pátou aplikaci 14.týden
- pokračující terapie dále probíhala formou schválení RL §16 PVZP v intervalech po 8T
- od 1. 2. 2018 již bez žádosti na §16 PVZP

PVZP: pojišťovna VZP

Endoskopický nález po 3. aplikaci VDZ - Ri2 12/2016

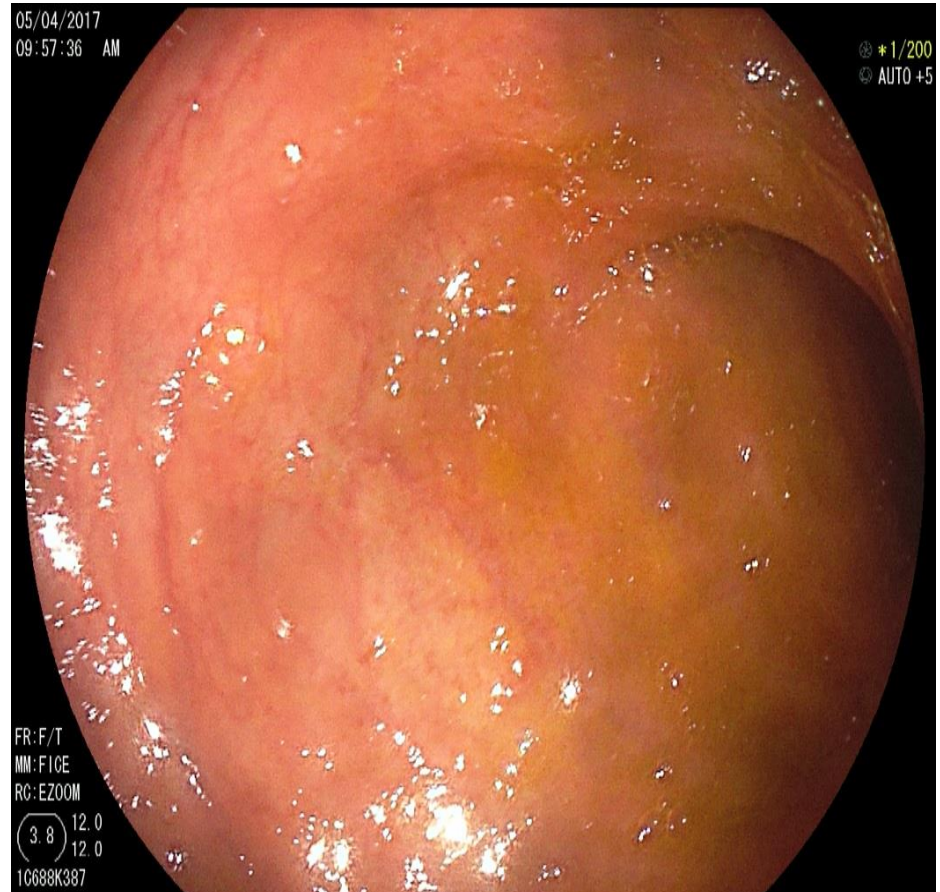


Klinický průběh terapie VDZ a konkomitantní terapie

- při aplikaci 10. týden od zahájení terapie se pacientka cítila výborně
- biochemie bez patologie, KO + dif v normě
- CRP neg.
- vysazeny SKS
- po zavedení režimu aplikací v udržovací terapii po 8T došlo k regresi FKALP
3/2017: 58,4 mcg/g
8/2017: 27,8 mcg/g
1/2018: 65,6 mcg/g
7/2018: 10,1 mcg/g

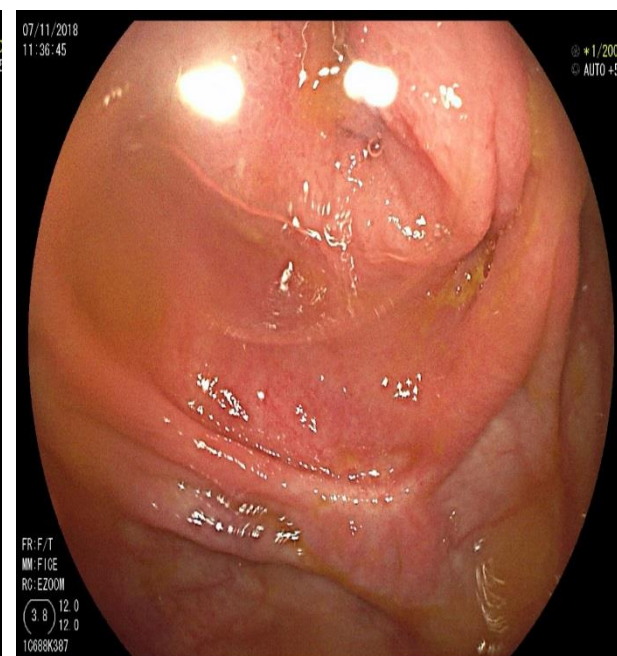
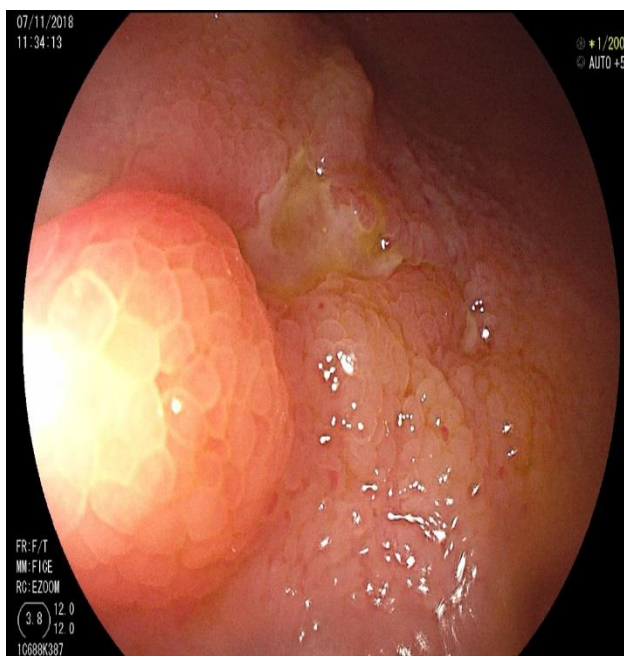
Endoskopický náález po 6. aplikaci VDZ - Ri0 4/2017

- ke kompletnímu slizniční zhojení anastomózy a NTI došlo až 25. týden od zahájení terapie VDZ



Pokračování klinického průběhu

- od 10/2018 došlo k mírnému klinickému zhoršení pacientky stolice 3x denně, pocit tlaku v břiše a nadýmání
- vzestup FKALP 280 mcg/g
FK through hladina VDZ 5,5 ug/ml (udržovací terapie > 16 ug/ml) Ab/VDZ neg
- naplánovali jsme kontrolní koloskopii 11/2018 - Ri2 v NTI



Intenzifikace terapie VDZ

- od 17. aplikace jsme zahájili intenzifikovaný režim aplikace VDZ 300 mg i.v. po 4 týdnech
- mezi 19. a poslední 20. aplikací došlo k poklesu FKALP na 25 mcg/g (1/19)
- KO + dif v normě, biochemie v normě, CRP negativní
- through hladina VDZ před 20. aplikací: 26,3 ug/ml Ab/VDZ neg
- kontrolní koloskopie je plánovaná na 3. 4. 2019

Význam slizničního zhojení u pacientů s IBD

- dlouhodobý průběh onemocnění vede ke strukturálním změnám trávicí trubice
- řada studií ukazuje, že hojení slizničních lézí typických pro aktivní fázi CN úzce souvisí s prognózou pacienta¹
- dosažení slizničního zhojení je spojeno s²
 - nižším rizikem relapsů
 - nižší potřebou hospitalizací
 - nižší potřebou chirurgických výkonů
 - nižším rizikem komplikací, včetně rizika kolorektální neoplázie
- dosažení slizničního zhojení při první endoskopické kontrole u nemocných s CN téměř trojnásobně zvyšuje šanci na dlouhodobou klinickou remisi³
- slizniční zhojení u CN je nejčastěji definováno jako absence vředů

IBD: Idiopatické střevní záněty; CN: Crohnova nemoc; UC: ulcerózní kolitida

1. Schnitzler F et al. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295–301 2. L. Peyrin-Biroulet et al. *JCC* 2011; 5: 477–483 3. Shah SC et al, *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 317-33

Účinnost vedolizumabu na slizniční hojení u středně těžké až těžké aktivní CN

Fáze 3b, open-label, multicentrická studie (VERSIFY)

Silvio Danese et al, *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017.

Background

- ve studiích GEMINI 2 a 3, které prokázaly efektivitu a bezpečnost VDZ u CN, nebylo hodnoceno slizniční hojení^{1,2}
- studie VERSIFY (NCT02425111) byla provedena za účelem doplnění dat stran tohoto důležitého léčebného cíle³

Cíle

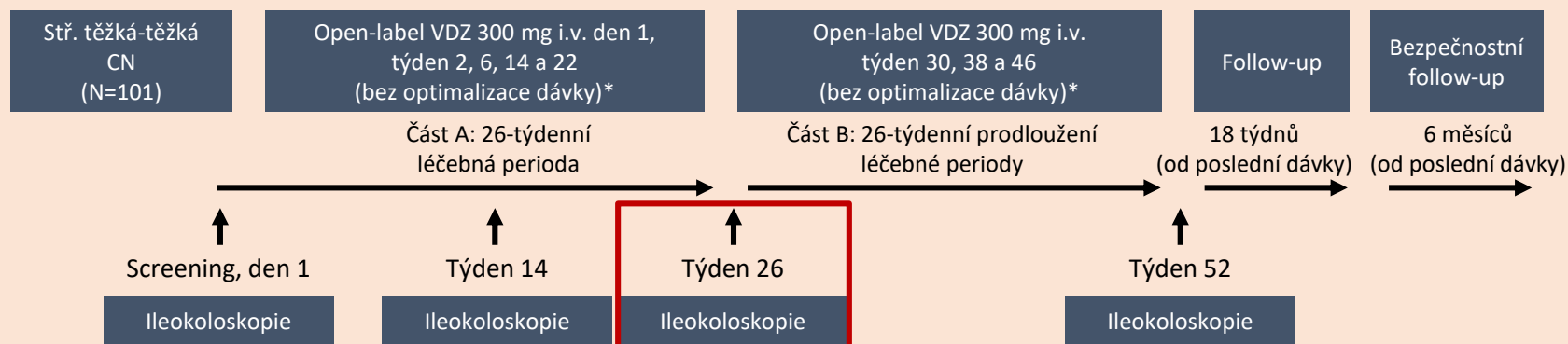
- VERSIFY je první prospektivní, open-label, fáze 3b, multicentrická studie sponzorovaná spol. Takeda k ozřejmění účinnosti VDZ v dosažení endoskopické remise a slizničního zhojení u pacientů se středně těžkou až těžkou CN³ (Belgie, Kanada, ČR, Francie, Maďarsko, Itálie, Polsko a USA)⁴

1. Sandborn WJ, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:711-721. 2. Sands B, et al. *Gastroenterology*. 2014;147:618-627.e3. 3. Danese S, et al. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017. 4. ClinicalTrials.gov website [online]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425111>. Accessed November 23rd, 2018.

Design studie: 26-týdenní follow-up

VERSIFY

Fáze 3b, open-label, multicentrická studie s jedním ramenem



Vstupní kritéria

Středně těžká až těžká aktivní CN

- CDAI 220-450
- SES-CD ≥ 7 a zároveň:
- ≥ 1 slizniční ulcerace na ileokoloskopii (hodnoceno v centrech)
- Předchozí selhání léčby kortikosteroidy, imunosupresivy a/nebo ≥ 1 anti-TNF α léčivem

Endpointy

Primární endpoint

- Endoskopická remise (SES-CD ≤ 4) v týdnu 26

Sekundární endpointy zahrnují:

- Kompletní slizniční zhojení (absence ulcerací) v týdnu 26
- Endoskopická odpověď (SES-CD $\geq 50\%$ ↓ od baseline) v týdnu 26
- Klinická remise (CDAI ≤ 150) v týdnu 10, 26
- Zhodnocení nežádoucích účinků, bezpečnostní profil

*bez možnosti v týdnu 10 zkrátit dávkovací interval na 4 týdny v závislosti na klinické odpovědi (jako je doporučeno v klinické praxi).

CN, Crohnova nemoc; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; i.v., intravenózně; SES-CD, Simple Endoscopic Score for CD; TNF α , tumor necrosis faktor alfa; VDZ, vedolizumab.

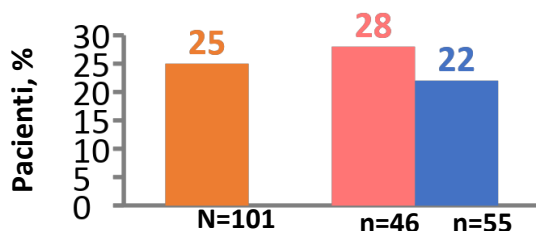
Danese S, et al. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017.

V týdnu 26 byla endoskopická odpověď a remise při léčbě VDZ vyšší u anti TNFα naivních pacientů s CN

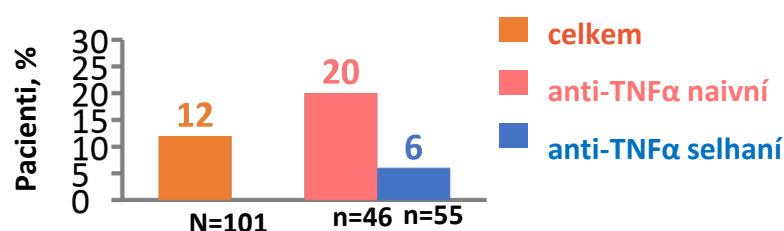
VERSIFY

- úspěšnost dosažení endoskopické odpovědi byla vyšší než úspěšnost dosažení endoskopické remise
- oba parametry sledovaly podobný vzorec s vyšší úspěšností u anti TNFα naivních pacientů

sekundární endpoint: endoskopická odpověď



primární endpoint: endoskopická remise



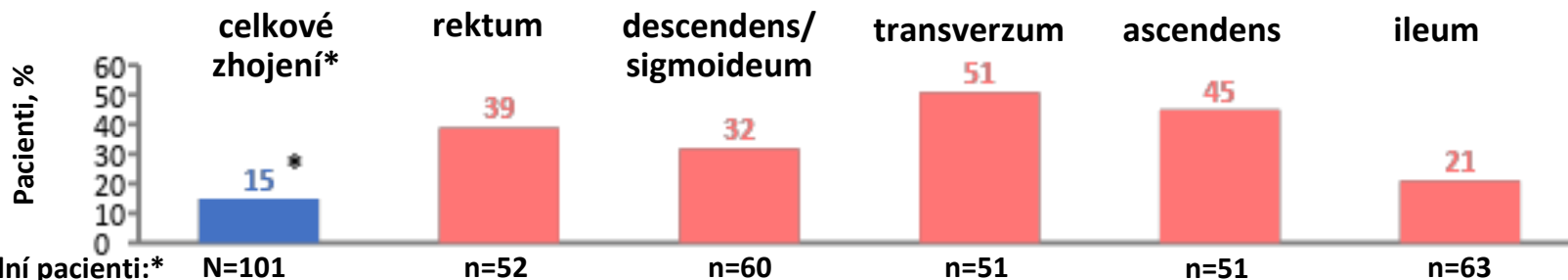
Endoskopická odpověď: SES-CD $\geq 50\%$ snížení od baseline. Endoskopická remise: SES-CD ≤ 4 .

CN, Crohnova nemoc; SES-CD, Simple Endoscopic Score for CD; TNFα, tumor necrosis factor alpha; VDZ, vedolizumab.

Danese S, et al. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017.

VDZ dosáhl kompletního slizničního zhojení ve vícečetných segmentech střeva v populaci pacientů s CN v týdnu 26

kompletní slizniční zhojení bylo více vyjádřeno v různých segmentech tračníku



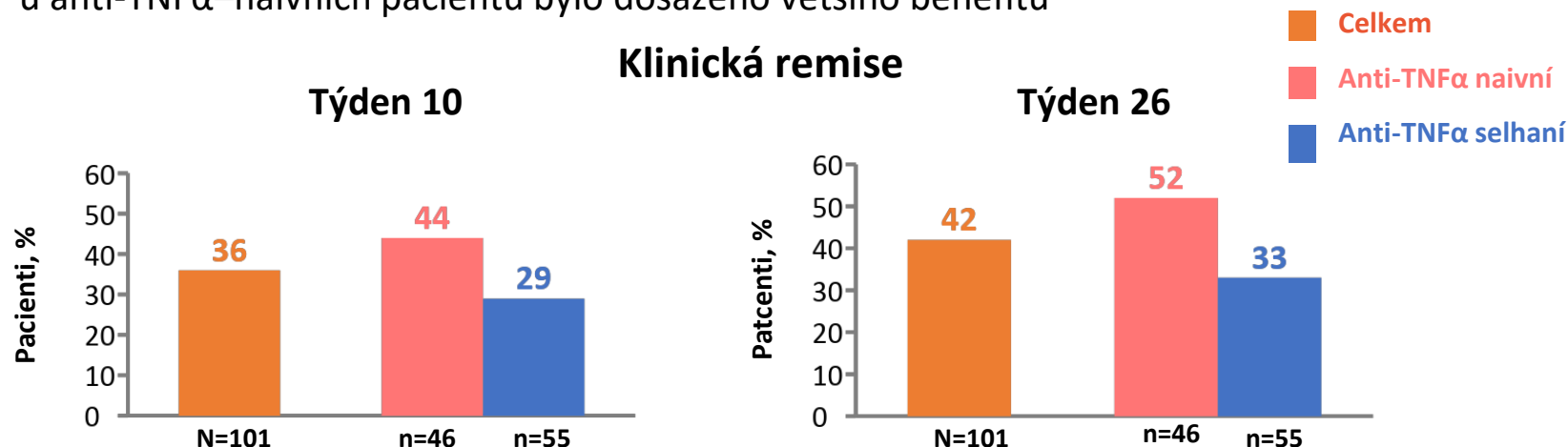
*k dosažení celkového zhojení (viz sloupec vlevo) musel každý segment dosáhnout kompletního slizničního zhojení.

ulcerace musely být přítomny při baseline v daném segmentu, aby mohl být pacient zařazen. Baseline průměrné CDAI=324,4, medián SES-CD=14 (hodnoceno centrálně), průměrné trvání nemoci=11,5 roků. Kompletní slizniční zhojení: absence ulcerací. CN, Crohnova nemoc; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; SES-CD, Simple Endoscopic Score for CD; VDZ, vedolizumab. Danese S, et al. *J Crohns Colitis*. 2018;12(suppl 1; abstr OP023):S016-S017.

VDZ dosáhl klinické remise u pacientů s CN v týdnu 10 a účinnost se dále zvýšila v týdnu 26

VERSIFY

- klinické remise bylo dosaženo u 36% pacientů v týdnu 10, v týdnu 26 pak u 42% pacientů
- u anti-TNF α –naivních pacientů bylo dosaženo většího benefitu



Klinická remise: CDAI $\leq$ 150.

CN, Crohnova nemoc; CDAI, Crohn's Disease Activity Index; TNF α , tumor necrosis factor alpha; VDZ, vedolizumab.

po 26 týdnech se bezpečnostní profil VDZ u pacientů s CN nelišil od bezpečnostního profilu zaznamenaném v ostatních studiích

- nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní signály
- žádné případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), postižení jater nebo smrti

Cílem kazuistiky je ukázat na důležitost volby účinné terapie, její správné načasování, monitorování efektivity a bezpečnosti léčby a indikace včasné eskalace terapie

naše pacientka se po dlouhé době remise zařadila mezi pacienty s nepříznivým průběhem nemoci

doposud neumíme vyselektovat pacienty, kteří jsou ohroženi agresivním průběhem nemoci

prediktory nepříznivého průběhu nemoci jsou:^{1,2}

- začátek onemocnění v dětském a mladistvém věku (< 17 let)
- přítomnost PACD (absesy, píštěle), anorektální postižení
- extenzivní a/nebo plurisegmentální postižení tenkého střeva (>60 cm postižení)
- rychlá progresse choroby do stadia penetrujících komplikací v podobě intraabdominálních abscesů nebo píštělí
- proximální lokalizace Crohnovy nemoci^{3,4,5}
- časná rekurence Crohnovy nemoci po resekčním výkonu^{6,7}

1. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. Gastroent Hepatol 2016; 70(1): 11–26. doi:10.14735/amgh201611.

2. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. Gastroent Hepatol 2014; 68(3): 225–229.

3. Lakatos L, Kiss LS, David G et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in western Hungary, 2002–2006. Inflamm Bowel Dis 2011; 17(12): 2558–2565. doi: 10.1002/ibd.21607.

4. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ et al. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970–2004). Am J Gastroenterol 2012; 107(11): 1693–1701. doi: 10.1038/ajg.2012.298.

5. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. Ann Surg 2005; 241(5): 796–801; discussion 801–802.

6. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015; 385(9976): 1406–1417. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.

7. Herfarth HH. Anti-tumor necrosis factor therapy to prevent Crohn's disease recurrence after surgery. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(9): 1503–1506. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.014.

Efektivitu terapie monitorujeme klinickým stavem, laboratoří, FKALP, farmakokinetikou a při potřebě endoskopickým vyšetřením, magnetickou rezonancí, počítačovou tomografií, nebo sonografií

Děkuji za pozornost

Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: Entyvio 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje vedolizumabum 300 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje vedolizumabum 60 mg. Seznam pomocných látek viz SPC. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů se *středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou* nebo se *středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou*, u nichž buď nastala neadekvátní odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), nebo došlo ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo kteří uvedenou léčbu netolerují. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 300 mg podávaných i.v. infuzí v týdnu nula, dva a šest a dále pak každých osm týdnů. **Ulcerózní kolitida:** Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 10, je zapotřebí léčbu ukončit. **Crohnova choroba:** Pacienti, u nichž nedošlo k odpovědi na léčbu, mohou mít prospěch z dávky v týdnu 10. U pacientů, kteří na léčbu reagují, se má v léčbě pokračovat od týdne 14 každých osm týdnů. Pokud se neprokáže léčebný přínos do týdne 14, léčba pacientů s Crohnovou chorobou se má ukončit. Při poklesu odpovědi mohou mít někteří pacienti prospěch ze zvýšení frekvence podávání přípravku Entyvio 300 mg na každé čtyři týdny. Pokud bude léčba přerušena a bude zapotřebí léčbu obnovit, je možné zvážit podávání každé čtyři týdny. Bezpečnost a účinnost vedolizumabu u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů se úprava dávkování nevyžaduje. Přípravek je určen pouze k intravenóznímu podání jako intravenózní infuze po dobu 30 minut. Před podáním je zapotřebí jej rekonstituovat a dále naředit (viz SPC). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Aktivní závažné infekce, jako jsou tuberkulóza, sepse, cytomegalovirus, listerióza, a oportunní infekce, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). **Zvláštní upozornění:** Všechny pacienty je třeba nepřetržitě sledovat během každé infuze a dále přibližně jednu hodinu (u prvních dvou infuzí dvě hodiny) po ukončení infuze. Byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR) a hypersenzitivní reakce. Existuje potenciální zvýšené riziko oportunních infekcí nebo infekcí, pro něž je střeva ochrannou bariérou. Před zahájením léčby musí být pacienti vyšetřeni na tuberkulózu. Pokud vznikne podezření na PML, léčba se musí přerušit; pokud se potvrdí, léčba se musí trvale zastavit. Souběžné používání přípravku s biologickými imunosupresivy se nedoporučuje. Při léčbě se může pokračovat v očkování neživými vakcínami. Očkování vakcínou proti chřipce se má provádět injekčním podáním ve shodě s rutinní klinickou praxí. Ostatní živé vakcíny lze podávat pouze v případě, že přínosy jasně převažují nad riziky. Vedolizumab podávaný pacientům bez souběžné léčby kortikosteroidy může být méně účinný v indukci remise Crohnovy choroby než při souběžné léčbě kortikosteroidy. **Lékové interakce:** Společné podávání kortikosteroidů, imunomodulátorů a aminosalicylátů nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku vedolizumabu. Živé vakcíny, zejména perorální živé vakcíny, je nutno s přípravkem Entyvio používat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat adekvátní antikoncepci a pokračovat v jejím užívání nejméně 18 týdnů od poslední léčby. Podávání přípravku Entyvio v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud přínos jeho podávání jasně nepřeváží nad potenciálním rizikem pro matku i plod. Vedolizumab byl zjištěn v mateřském mléce. Při použití vedolizumabu u kojících žen je třeba vzít v úvahu přínos léčby pro matku a potenciální rizika pro kojence. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Entyvio má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože u malého počtu pacientů byly hlášeny závratě. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, chřipka a sinusitida), bolest hlavy, nauzea, pyrexie, únava, kašel, artralgie. Byly také hlášeny reakce v místě injekce. Ostatní viz SPC. Ve studiích byly hlášeny závažné infekce, které zahrnují tuberkulózu, sepse (některé fatální), salmonelovou sepsi, listeriovou meningitidu a cytomegalovirovou kolitidu. Během léčby vedolizumabem se mohou vytvořit protilátky proti vedolizumabu, z nichž většina je neutralizujících. Reakce související s infuzí jsou hlášeny po infuzi vedolizumabu u pacientů s protilátkami proti vedolizumabu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Kombinovaná stabilita po otevření před použitím přípravku Entyvio v injekční lahvičce a infuzního vaku s injekčním roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) činí celkem 12 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C nebo 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Chraňte rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce nebo naředěný roztok v infuzním vaku před mrazem. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Injekční lahvičku uchovávejte v chladničce (2 °C– 8 °C) v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/923/001. **Datum poslední revize:** 20. 2. 2019

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.