

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg vedolizumab.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab är en humaniserad, monoklonal IgG₁-antikropp som binder till humant $\alpha_4\beta_7$ -integrin. Den produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till naturvit frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Crohns sjukdom

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Entyvio ska sättas in och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av ulcerös kolit och Crohns sjukdom, se avsnitt 4.4. Patienterna ska förses med bipacksedeln och patientkort.

Dosering

Ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av Entyvio är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka noll, två och sex, och därefter var åttonde vecka.

För patienter med ulcerös kolit som inte har svarat på behandlingen efter 10 veckor ska eventuell fortsatt behandling noga övervägas (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter med avtagande behandlingssvar kan förbättras av att dosfrekvensen ökas till Entyvio 300 mg var fjärde vecka.

För patienter som har svarat på behandlingen med Entyvio kan behandlingen med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

Återupptagen behandling

Om behandlingen med Entyvio avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var fjärde vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till ett år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av Entyvio är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka noll, två och sex, och därefter var åttonde vecka.

Patienter med Crohns sjukdom som inte har svarat på behandlingen kan förbättras av en dos Entyvio i vecka 10 (se avsnitt 4.4). För patienter som uppvisar ett positivt behandlingssvar fortsätter behandlingen var åttonde vecka från och med vecka 14.

Patienter med Crohns sjukdom som inte uppvisar ett positivt behandlingssvar efter 14 veckor ska inte få fortsatt behandling (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter vars behandlingssvar avtagit kan förbättras av att dosfrekvensen ökas till Entyvio 300 mg var fjärde vecka.

För patienter som har svarat på behandlingen med Entyvio kan behandling med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

Återupptagen behandling

Om behandlingen med Entyvio avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var fjärde vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till ett år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för vedolizumab för barn i åldern 0-17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inte på några ålderseffekter (se avsnitt 5.2)

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Entyvio har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Dosrekommendationer kan inte ges.

Administreringsätt

Entyvio är endast avsett för intravenös användning. Det ska beredas och sedan spädas ytterligare innan det administreras intravenöst, se anvisningarna som finns i avsnitt 6.6

Entyvio administreras som en intravenös infusion under 30 minuter. Patienterna ska övervakas under och efter infusionen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva svåra infektioner som tuberkulos, sepsis, cytomegalovirus, listerios samt opportunistiska infektioner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Vedolizumab ska administreras i sjukvårdsmiljö där det finns utrustning för behandling av akuta överkänslighetsreaktioner, till exempel anafylaktiska reaktioner, om en sådan skulle uppkomma. Lämplig övervakning och stödjande medicinsk behandling ska finnas tillgängligt för omedelbar användning när vedolizumab administreras. Alla patienter ska observeras kontinuerligt under varje infusion. Vid de första två infusionerna ska de också observeras under ca två timmar efter avslutad infusion med avseende på tecken och symtom på akuta överkänslighetsreaktioner. Vid de efterföljande infusionerna ska patienterna observeras under ca en timme efter avslutad infusion.

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier har infusionsrelaterade reaktioner (IRR) och överkänslighetsreaktioner rapporterats. Majoriteten av dessa var av lindrig till måttlig svårighetsgrad (se avsnitt 4.8).

Om en allvarlig IRR, anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår, måste behandlingen med Entyvio avslutas omedelbart och lämpliga åtgärder sättas in (t.ex. administrering av adrenalin och antihistamin) (se avsnitt 4.3).

Om en lindrig till måttlig IRR uppstår kan infusionshastigheten sänkas alternativt att infusionen avbryts och lämplig behandling sättas in. När den lindriga till måttliga IRR:en klingat av kan infusionen återupptas. För att minimera riskerna för patienter som tidigare har drabbats av en lindrig till måttlig IRR mot vedolizumab ska förbehandling (t.ex. med antihistaminer, hydrokortison och/eller paracetamol) övervägas före nästa infusion (se avsnitt 4.8).

Infektioner

Vedolizumab är en tarmselektiv integrinantagonist utan någon identifierad systemisk immunosuppressiv aktivitet (se avsnitt 5.1).

Läkare ska vara medvetna om den potentiellt förhöjda risken för opportunistiska infektioner eller för infektioner mot vilka tarmen fungerar som en skyddande barriär (se avsnitt 4.8). Entyvio ska inte ges till patienter med aktiva, svåra infektioner förrän infektionen är under kontroll. Behandlingen kan behöva avbrytas för patienter som drabbas av en svår infektion under tiden de långtidsbehandlas med Entyvio. Försiktighet ska iakttas då vedolizumab övervägs till patienter med en kontrollerad, kronisk, svår infektion eller hos patienter som tidigare har drabbats av återkommande svåra infektioner. Patienterna ska noga undersökas för infektioner före, under och efter behandlingen. Entyvio är

kontraindicerat för patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt 4.3). Innan behandlingen med vedolizumab påbörjas måste patienterna kontrolleras för tuberkulos i enlighet med befintliga lokala rutiner. Om latent tuberkulos diagnostieras måste lämplig tuberkulosbehandling påbörjas i enlighet med lokala rekommendationer innan vedolizumab sätts in. Patienter som diagnostieras med tuberkulos under tiden som de behandlas med vedolizumab ska göra uppehåll i behandlingen tills tuberkulosinfektionen har eliminerats.

Vissa integrinantagonister och vissa systemiskt immunosuppressiva medel har associerats med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sällsynt och ofta dödlig opportunistisk infektion som orsakas av JC-viruset (John Cunningham-viruset). Genom att binda till $\alpha_4\beta_7$ -integrin som uttrycks på tarmsökande lymfocyter kan vedolizumab utverka en immunosuppressiv effekt i tarmen. Även om det inte observerades någon systemisk immunosuppressiv effekt hos friska försökspersoner är effekten på det systemiska immunsystemet funktion hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom inte känd.

Det har inte rapporterats några fall av PML i kliniska studier med vedolizumab, men hälso- och sjukvårdspersonal ska övervaka patienter som behandlas med vedolizumab för eventuella nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom på det sätt som beskrivs i läkarnas utbildningsmaterial och om sådana uppstår överväga remiss till neurolog. Patienten ska förses med ett larmkort (se avsnitt 4.2). Om PML misstänks ska behandlingen med vedolizumab avbrytas och om det bekräftas ska behandlingen avslutas permanent.

Maligniteter

Risken för maligniteter är förhöjd hos patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tidigare och samtidig användning av biologiska läkemedel

Det finns inga data från kliniska prövningar med vedolizumab för patienter som tidigare har behandlats med natalizumab eller rituximab. Försiktighet ska iaktas då Entyvio övervägs för dessa patienter.

Patienter som tidigare har exponerats för natalizumab ska normalt vänta i minst 12 veckor innan behandlingen med Entyvio påbörjas, såvida inte patientens kliniska tillstånd indikerar något annat.

Det finns inga data från kliniska prövningar om samtidig användning av vedolizumab och biologiska immunosuppressiva medel. Användning av Entyvio rekommenderas därför inte för sådana patienter.

Levande och orala vacciner

I en placebokontrollerad studie med friska försökspersoner gav en enskild dos på 750 mg vedolizumab ingen sänkning av det immuna skyddet mot hepatit B-virus hos försökspersoner som hade vaccinerats intramuskulärt med tre doser rekombinant hepatit B-ytantigen. Försökspersoner som hade exponerats för vedolizumab hade sämre antikroppsutveckling efter att de hade fått ett avdödat, oralt koleravaccin. Effekten på andra orala och nasala vacciner är inte känd. Det rekommenderas att alla patienter har samtliga vaccinationer aktuella i enlighet med gällande riktlinjer för vaccinationer innan behandlingen med Entyvio påbörjas. Patienter som behandlas med vedolizumab kan fortsätta att få icke-levande vacciner. Det finns inga data angående sekundär överföring av infektioner med levande vacciner hos patienter som får vedolizumab. Administrering av influensavaccin ska ske via injektioner i linje med rutinmässig klinisk praxis. Andra levande vacciner får endast administreras samtidigt som vedolizumab om nyttan klart överväger riskerna.

Inducering av remission vid Crohns sjukdom

Inducering av remission vid Crohns sjukdom kan ta upp till 14 veckor hos vissa patienter. Orsaken till detta är inte helt känd och är möjligen relaterad till verkningsmekanismen. Detta bör beaktas, speciellt hos patienter som har svår sjukdomsaktivitet vid behandlingsstart och som inte tidigare har behandlats med TNF α -antagonister (se även avsnitt 5.1).

Explorativa analyser av subgrupper från de kliniska studierna vid Crohns sjukdom tyder på att vedolizumab som administreras till patienter utan samtidig behandling med kortikosteroider kan vara mindre effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än hos de patienter som redan får samtidig behandling med kortikosteroider (oavsett samtidig användning av immunmodulerare, se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vedolizumab har studerats på vuxna patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom med samtidig behandling av kortikosteroider, immunmodulerare (azatioprin, 6-merkaptopurin och metotrexat) och aminosalicylater. Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att samtidig behandling med sådana ämnen inte har någon kliniskt betydande inverkan på vedolizumabs farmakokinetik. Vedolizumabs inverkan på farmakokinetiken hos vanliga, samtidigt administrerade läkemedel har inte studerats.

Vaccinationer

Försiktighet ska iakttas då levande vacciner, och i synnerhet levande orala vacciner, ges samtidigt med Entyvio (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder rekommenderas starkt att använda lämpliga preventivmedel under Entyvio-behandlingen och att fortsätta göra det i minst 18 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av vedolizumab hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Entyvio ska endast användas under graviditet om nyttan är klart större än de eventuella riskerna för både modern och fostret.

Amning

Det är inte känt om vedolizumab utsöndras i bröstmjölks eller absorberas systemiskt efter intag.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att vedolizumab utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

Eftersom antikroppar (IgG) från modern utsöndras i bröstmjölks rekommenderas att beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Entyvio efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data på vedolizumabs effekter på människors fertilitet. Fertilitetseffekter hos hanar och honor har inte formellt utvärderats i några djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Entyvio kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel har rapporterats hos ett litet antal av patienterna.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vedolizumab har studerats i tre placebokontrollerade kliniska prövningar hos patienter med ulcerös kolit (GEMINI I) eller Crohns sjukdom (GEMINI II och III). I två kontrollerade studier (GEMINI I och II) med 1434 patienter som fick 300 mg vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 samt därefter var åttonde vecka eller var fjärde vecka från vecka 6 i upp till 52 veckor och 297 patienter som fick placebo i upp till 52 veckor, rapporterades biverkningar av 84 % av patienterna som fick vedolizumab och av 78 % av patienterna som fick placebo. Under 52 veckor drabbades 19 % av patienterna på vedolizumab av allvarliga biverkningar jämfört med 13 % av patienterna på placebo. Förekomsten av biverkningar var ungefär densamma i gruppen som fick en dos var åttonde vecka och gruppen som fick en dos var fjärde vecka i de kliniska fas 3-prövningarna. Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 9 % för patienter på vedolizumab och 10 % för patienter på placebo. I studier då GEMINI I och II kombinerades var de biverkningar som förekom hos ≥ 5 % av patienterna illamående, nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, artralgi, feber, trötthet, huvudvärk och hosta. Infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos 4 % av patienterna som fick vedolizumab.

I den kortare (10 veckor) placebokontrollerade induktionsprövningen, GEMINI III, rapporterades liknande biverkningar, men de var inte lika vanliga som i de längre 52 veckor långa prövningarna.

Ytterligare 279 patienter behandlades med vedolizumab vecka 0 och vecka 2 och därefter med placebo i upp till 52 veckor. Av dessa drabbades 84 % av biverkningar och 15 % av allvarliga biverkningar.

Patienter (n = 1822) som tidigare deltagit i fas 2- eller fas 3-studier med vedolizumab fick möjlighet att börja i en pågående öppen studie och fick 300 mg vedolizumab var fjärde vecka.

Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar bygger på erfarenheter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion och är ordnade efter systemorganklass. Inom systemorganklasserna anges biverkningarna under rubrikerna med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, <1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, <1/100$) och mycket sällsynta ($<1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

| Systemorganklass | Frekvens | Biverkningar |
|---|------------------|--|
| Infektioner och infestationer | Mycket vanliga | Nasofaryngit |
| | Vanliga | Bronkit, gastroenterit, övre luftvägsinfektion, influensa, sinusit, faryngit |
| | Mindre vanliga | Luftvägsinfektion, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis |
| | Mycket sällsynta | Lunginflammation |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk |
| | Vanliga | Parestesi |
| Ögon | Mycket sällsynta | Dimsyn |
| Blodkärl | Vanliga | Hypertoni |
| Andningsvägarna, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Orofaryngeal smärta, nästäppa, hosta |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Analabscess, analsprickor, illamående, dyspepsi, förstoppning, utspänd buk, flatulens, hemorrojder |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Utslag, klåda, eksem, rodnad, nattliga svettningar, akne |
| | Mindre vanliga | Follikulit |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket vanliga | Ledvärk |
| | Vanliga | Muskelspasmer, ryggsmärta, muskelsvaghet, trötthet, smärta i extremiteterna |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Feber |
| | Mindre vanliga | Reaktioner vid infusionsstället (däribland: smärta och irritation vid infusionsstället), infusionsrelaterade reaktion som frossbrytningar, fryser |

Beskrivning av valda biverkningarInfusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade GEMINI I- och II-studierna drabbades 4 % av patienterna på vedolizumab och 3 % av patienterna på placebo av en biverkning som prövaren definierade som en infusionsrelaterad reaktion (IRR) (se avsnitt 4.4). Ingen enskild föredragen term som rapporterades som en IRR förekom i en högre frekvens än 1 %. Majoriteten av IRR:er var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och < 1 % av reaktionerna ledde till att behandlingen avbröts. De IRR:er som observerades gick i allmänhet tillbaka utan eller med minimal behandling efter infusionen. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna inträffade under de 2 första timmarna. Av de patienter som drabbades av infusionsrelaterade reaktioner hade de som fick vedolizumab fler infusionsrelaterade reaktioner inom de två första timmarna jämfört med de på placebo som drabbades av infusionsrelaterade reaktioner. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna var inte allvarliga och inträffade under infusionen eller inom den första timmen efter avslutad infusion.

En allvarlig IRR-biverkning rapporterades hos en patient med Crohns sjukdom i samband med den andra infusionen (symtomen som rapporterades inkluderade dyspné, bronkialspasm, urtikaria, vallningar, utslag, ökat blodtryck och högre hjärtfrekvens), men den behandlades framgångsrikt genom att avbryta infusionen och behandla med antihistamin och intravenöst hydrokortison. Hos patienter som fick vedolizumab i vecka 0 och 2 och därefter placebo, observerades ingen ökad förekomst av IRR:er då vedolizumab åter sattes in efter att patienten slutat svara på behandlingen.

Infektioner

I de kontrollerade GEMINI I- och II-studierna var infektionsfrekvensen 0,85 per patientår hos patienterna på vedolizumab och 0,70 per patientår hos patienterna som fick placebo. Infektionerna utgjordes till största delen av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, sinusit och urinvägsinfektioner. De flesta patienterna fortsatte behandlingen med vedolizumab när infektionen gått tillbaka.

I de kontrollerade GEMINI I- och II-studierna var frekvensen allvarliga infektioner 0,07 per patientår hos patienterna på vedolizumab och 0,06 per patientår hos patienterna som fick placebo. Det förekom ingen signifikant ökning av förekomsten av allvarliga infektioner över tiden.

I kontrollerade och öppna studier med vuxna patienter på vedolizumab har allvarliga infektioner rapporterats, däribland tuberkulos, sepsis (vissa med dödlig utgång), salmonellasepsis, listeriameningit och cytomegaloviral kolit.

Immunogenicitet

I de kontrollerade GEMINI I- och II-studierna uppvisade vedolizumab en immunogenicitetsfrekvens på 4 % (56 av 1434 patienter som kontinuerligt behandlades med vedolizumab var positiva för antikroppar mot vedolizumab vid något tillfälle under behandlingen). Nio av 56 patienter uppvisade ett varaktigt positivt antikroppssvar (antikroppar mot vedolizumab vid två eller flera studiebesök) och 33 patienter utvecklade neutraliserande antikroppar med vedolizumab.

Förekomsten av antikroppar mot vedolizumab hos patienter 16 veckor efter den sista dosen av vedolizumab (ungefär fem halveringstider efter den sista dosen) var ungefär 10 % i GEMINI I och II.

I de kontrollerade GEMINI I- och II-studierna var 5 % (3 av 61) av de patienter som av prövare bedömdes ha en IRR varaktigt positiva för antikroppar mot vedolizumab.

Totalt sett förelåg ingen uppenbar korrelation mellan utveckling av antikroppar mot vedolizumab och kliniskt svar eller biverkningar. Antalet patienter som utvecklade antikroppar mot vedolizumab var dock för få för att en definitiv utvärdering skulle kunna göras.

Maligniteter

Totalt sett tyder inte resultaten från det kliniska programmet på att behandling med vedolizumab ger någon ökad risk för tumörsjukdomar, men antalet maligniteter var litet och långtidsexponeringen var begränsad. Långtidsstudier över säkerheten pågår.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser på upp till 10 mg/kg (ungefär 2,5 gånger den rekommenderade dosen) har administrerats i kliniska prövningar. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i kliniska prövningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: immunosuppressiva, selektiva immunosuppressiva medel, ATC-kod: L04AA33

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Vedolizumab är en tarmselektiv immunosuppressiv biologisk substans. Det är en humaniserad monoklonal antikropp som binder specifikt till $\alpha_4\beta_7$ -integrinet, vilket främst uttrycks på tarmsökande T-hjälparlymfocyter. Genom att binda till $\alpha_4\beta_7$ på vissa lymfocyter hämmar vedolizumab dessa cellers adhesion till adhesionsmolekylen MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), men inte deras adhesion till adhesionsmolekylen VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 uttrycks framförallt på endotelceller i tarmen och spelar en avgörande roll för T-lymfocyternas målsökning mot vävnaden i mag-tarmkanalen. Vedolizumab varken binder till eller hämmar funktionen av $\alpha_4\beta_1$ - eller $\alpha_E\beta_7$ -integrinet.

$\alpha_4\beta_7$ -integrinet uttrycks på den delmängd minnes-T-hjälparlymfocyter som i första hand migrerar till mag-tarmkanalen och orsakar den inflammation som kännetecknar ulcerös kolit och Crohns sjukdom, vilka båda är kroniskt inflammatoriska och immunologiskt medierade mag-tarmtillstånd. Vedolizumab minskar inflammationen i mag-tarmkanalen hos patienter med ulcerös kolit. Genom att hämma interaktionen mellan $\alpha_4\beta_7$ och MAdCAM-1 med hjälp av vedolizumab förhindras migreringen av tarmsökande minnes-T-hjälparlymfocyter genom kärlendotelet in i parenkymet hos icke-humana primater och en trefaldig ökning av dessa celler i perifert blod induceras. Den murina prekursorern till vedolizumab mildrade inflammationen i mag-tarmkanalen hos silkesapor med kolit, en modell av ulcerös kolit.

Hos friska försökspersoner och patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom orsakar vedolizumab ingen ökning av neutrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjälparlymfocyter och cytotoxiska T-lymfocyter, totalt antal minnes-T-hjälparlymfocyter, monocyter eller naturliga mördarceller i perifert blod och ingen leukocytos har observerats.

Vedolizumab påverkade inte immunologisk kontroll och förekomsten av inflammation i det centrala nervsystemet vid en experimentell autoimmun encefalomyelit hos icke-humana primater, en djurmodell av multipel skleros. Vedolizumab påverkade inte det immuna svaret mot en antigenprovokation i hud och muskel (se avsnitt 4.4). I motsats till detta hämmade vedolizumab det immuna svaret vid en antigenprovokation i tarmen hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar där vedolizumab gavs till patienter i doser från 2 till 10 mg/kg observerades > 95 % mättnad av $\alpha_4\beta_7$ -receptorerna på den grupp av cirkulerande lymfocyter som är involverade i tarmens immunkontroll.

Vedolizumab påverkade inte transporten av $CD4^+$ och $CD8^+$ till CNS, vilket konstaterades genom att kvoten $CD4^+/CD8^+$ var densamma före och efter administrering av vedolizumab till friska frivilliga försökspersoner. Dessa data överensstämmer med undersökningar hos icke-humana primater där det inte observerades några effekter på det centrala nervsystemets immunologiska kontroll.

Klinisk effekt

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet av vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng 6 till 12, med endoskop-delpoäng ≥ 2) påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 och 52 veckor (GEMINI I). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst en misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonisten infliximab (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåtten vid vecka 6 randomiserades 374 patienter dubbelblindat (3:2) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. Primärt effektmått var andelen patienter

som uppvisade ett kliniskt behandlingssvar i vecka 6 (definieras som en minskning av total Mayo-poäng med ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med ≥ 1 poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på ≤ 1 poäng). Tabell 2 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåten.

Tabell 2. Vecka 6 Effekresultat från GEMINI I

| Effektmått | Placebo n = 149 | Vedolizumab n = 225 |
|--------------------------------|--------------------|------------------------|
| Kliniskt svar | 26 % | 47 %* |
| Klinisk remission [§] | 5 % | 17 % [†] |
| Slemhinneläkning [¶] | 25 % | 41 % [‡] |

*p < 0,0001

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remission: Total Mayo-poäng ≤ 2 poäng och inga enskilda delpoäng >1 poäng

[¶]Slemhinneläkning: Mayo endoskopi-delpoäng ≤ 1 poäng

Vedolizumabs positiva effekter på klinisk respons, remission och slemhinneläkning observerades både hos patienter som inte tidigare hade behandlats med någon TNF α -antagonist och de som inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar med en TNF α -antagonist.

I GEMINI I fick två patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 373 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början i vecka 6: vedolizumab 300 mg var åttonde vecka, vedolizumab 300 mg var fjärde vecka eller placebo var fjärde vecka. Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroider inleda en period med kortikosteroidavvänjning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor. Tabell 3 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåten.

Tabell 3. Vecka 52 Effekresultat från GEMINI I

| Effektmått | Placebo n = 126* | Vedolizumab Var 8:e vecka n = 122 | Vedolizumab Var 4:e vecka n = 125 |
|--|---------------------|---|---|
| Klinisk remission | 16 % | 42 % [†] | 45 % [†] |
| Varaktigt kliniskt svar [¶] | 24 % | 57 % [†] | 52 % [†] |
| Slemhinneläkning | 20 % | 52 % [†] | 56 % [†] |
| Varaktigt klinisk remission [#] | 9 % | 20 % [§] | 24 % [‡] |
| Kortikosteroidfri klinisk remission [*] | 14 % | 31 % [§] | 45 % [†] |

*Placebogrupperna innefattar dem som initialt fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och därefter randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52

[#]Varaktigt klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52

^{*}Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som inledde kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 72 för placebo, n = 70 för vedolizumab var åttonde vecka och n = 73 för vedolizumab var fjärde vecka

Explorativa analyser ger ytterligare data för de huvudsakliga subgrupper som studerats. Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande

resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var åttonde vecka, 35 % som fick vedolizumab var fjärde vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. En varaktig klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slemhinne-läkning (42 %, 48 %, 8 %), varaktig klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) och kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) observerades i den grupp som tidigare inte hade svarat på behandling med TNF α -antagonist och som behandlades med vedolizumab var åttonde vecka, vedolizumab var fjärde vecka respektive placebo.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor fick vara kvar i studien och fick vedolizumab var fjärde vecka. Kliniskt svar mätt med partiell Mayo Score-skala uppnåddes i vecka 10 och vecka 14 av en större andel patienter behandlade med vedolizumab (32 % respektive 39 %) jämfört med patienter på placebo (15 % respektive 21 %).

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var åttonde vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 25 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och i vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara, fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades fördelarna med vedolizumab, mätt med partiell Mayo Score, såsom klinisk remission och kliniskt svar i upp till 124 veckor.

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) utvärderades med hjälp av IBDQ-frågeformuläret, ett sjukdomsspecifikt mätverktyg, samt de allmänna verktygen SF36 och EQ5D. Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab. Förbättringarna var signifikant större än för placebogruppen vid vecka 6 och 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, samtliga delpoäng i IBDQ (symtom från tarmen, systemisk funktion, känslomässig funktion och social funktion) och samtliga delpoäng i SF36, däribland övergripande fysisk funktion, PCS (Physical Component Summary), och övergripande mental funktion, MCS (Mental Component Summary).

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet med vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 450 poäng) utvärderades i två studier (GEMINI II och III). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst en misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

GEMINI II-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter vecka 6 och vecka 52. Patienterna (n = 368) randomiserades dubbelblindat (3:2) till att få två doser vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. De två primära effektmåtten var andelen patienter i klinisk remission (definierades som CDAI-poäng \leq 150) vecka 6 och andelen patienter med bättre kliniskt svar (definierades som \geq 100 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) vecka 6 (se Tabell 4).

GEMINI II omfattade två patientgrupper som fick vedolizumab vecka 0 och 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 461 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar (definierades som \geq 70 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början vecka 6: vedolizumab 300 mg var åttonde vecka, vedolizumab 300 mg var fjärde vecka eller placebo var fjärde vecka. Patienterna som uppvisade kliniskt svar i vecka 6 fick börja en period

med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor (se Tabell 5).

GEMINI III var en andra randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten i vecka 6 och vecka 10 hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst en konventionell behandling eller vid behandling med en TNF α -antagonist (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst en konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF α -antagonist. Patienter (n = 416), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat, randomiserades dubbelblindat (1:1) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo vecka 0, 2 och 6. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat. Explorativa analyser visade att det föreligger kliniskt betydelsefulla resultat även om det primära effektmåttet inte uppfylldes, vilket kan utläsas i Tabell 4.

Tabell 4. Effektergebnat från GEMINI II och III-studierna vid vecka 6 och vecka 10

| Studie | Placebo | Vedolizumab |
|--|----------------|-----------------------------|
| GEMINI II-studien | | |
| Klinisk remission, vecka 6 | | |
| Totalt | 7 % (n = 148) | 15 %* (n = 220) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)- behandling | 4 % (n = 70) | 11 % (n = 105) |
| Behandlingsnaiva för TNF α - antagonist(er) | 9 % (n = 76) | 17 % (n = 109) |
| Förstärkt kliniskt svar, vecka 6 | | |
| Totalt | 26 % (n = 148) | 31 % [†] (n = 220) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)- behandling | 23 % (n = 70) | 24 % (n = 105) |
| Behandlingsnaiva för TNF α - antagonist(er) | 30 % (n = 76) | 42 % (n = 109) |
| Förändring av serum-CRP från baslinjen till vecka 6, medianvärde | | |
| Totalt [‡] | -0.5 (n = 147) | -0.9 (n = 220) |
| GEMINI III-studien | | |
| Klinisk remission, vecka 6 | | |
| Totalt [‡] | 12 % (n = 207) | 19 % (n = 209) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)- behandling [¶] | 12 % (n = 157) | 15 % [§] (n = 158) |
| Behandlingsnaiva för TNF α - antagonist(er) | 12 % (n = 50) | 31 % (n = 51) |
| Klinisk remission, vecka 10 | | |
| Totalt | 13 % (n = 207) | 29 % (n = 209) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)- behandling ^{¶,‡} | 12 % (n = 157) | 27 % (n = 158) |
| Behandlingsnaiva för TNF α - antagonist(er) | 16 % (n = 50) | 35 % (n = 51) |
| Ihållande klinisk remission ^{#¶} | | |
| Totalt | 8 % (n = 207) | 15 % (n = 209) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)- behandling ^{¶,‡} | 8 % (n = 157) | 12 % (n = 158) |
| Behandlingsnaiva för TNF α - antagonist(er) | 8 % (n = 50) | 26 % (n = 51) |
| Bättre kliniskt svar, vecka 6 | | |
| Totalt [^] | 23 % (n = 207) | 39 % (n = 209) |
| Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling [‡] | 22 % (n = 157) | 39 % (n = 158) |
| Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er) | 24 % (n = 50) | 39 % (n = 51) |

*p < 0,05

[†]ej statistiskt signifikant[‡]sekundärt effektmått, vilket ska betraktas som explorativt genom det förspecificerade statistiska testförfarandet[‡]ej statistiskt signifikant, de andra effektmåtten testades därför inte statistiskt[¶]n = 157 för placebo och n = 158 för vedolizumab[#]ihållande klinisk remission: klinisk remission i vecka 6 och 10[^]explorativt effektmått

Tabell 5. Effektergebnat från GEMINI II i vecka 52

| | Placebo n = 153* | Vedolizumab Var 8:e vecka n = 154 | Vedolizumab Var 4:e vecka n = 154 |
|--|---------------------|---|---|
| Klinisk remission | 22 % | 39 % [†] | 36 % [‡] |
| Förstärkt kliniskt svar | 30 % | 44 % [‡] | 45 % [‡] |
| Kortikosteroidfri klinisk remission [§] | 16 % | 32 % [‡] | 29 % [‡] |
| Varaktigt klinisk remission [¶] | 14 % | 21 % | 16 % |

*Placebogruppen innefattar dem som fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som påbörjade kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 82 för placebo, n = 82 för vedolizumab var åttonde vecka och n = 80 för vedolizumab var fjärde vecka

[¶]Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid ≥ 80 % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

Effekten av samtidig användning av kortikosteroider och immunmodulerare på inducering av remission för vedolizumab undersöktes genom explorativa analyser. Kombinationsbehandling, främst vid samtidig användning av kortikosteroider, visade sig vara mer effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än vid behandling med endast vedolizumab eller vid samtidig användning av immunmodulerare vilket uppvisade en mindre skillnad jämfört med placebo avseende remissionandelen. Klinisk remissionandel i GEMINI II, vid vecka 6 var 10 % (skillnad mot placebo 2 %, 95 % KI: -6, 10) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 14 %, 95 % KI: 1, 29) när vedolizumab administrerades samtidigt som kortikosteroider. I GEMINI III, vid vecka 6 och 10 var den kliniska remissionsandelen 18 % (skillnad mot placebo 3 %, 95 % KI: -7, 13) respektive 22 % (skillnad mot placebo 8 %, 95 % KI: -3, 19) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 11 %, 95 % KI: 2, 20) respektive 35 % (skillnad mot placebo 23 %, 95 % CI: 12, 33) när vedolizumab administrerades samtidigt som kortikosteroider. Dessa effekter sågs oavsett om immunmodulerare administrerades samtidigt eller inte.

Explorativa analyser ger ytterligare data över de centrala subgrupper som studeras. I GEMINI II hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF α -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab var åttonde vecka, 27 % som fick vedolizumab var fjärde vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52. Förstärkt klinisk respons uppnåddes hos 29 %, 38 % respektive 21 % av patienterna och kortikosteroidfritt kliniskt svar uppnåddes hos 24 %, 16 % respektive 0 %.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor i GEMINI II fick kvarstå i studien och fick vedolizumab var fjärde vecka. Förstärkt klinisk respons observerades i vecka 10 och vecka 14 för en större andel patienter på vedolizumab (16 % respektive 22 %) jämfört med patienter på placebo (7 % respektive 12 %). Det förelåg ingen kliniskt betydelsefull skillnad avseende klinisk remission mellan behandlingsgrupperna vid dessa tidpunkter. Analyser av klinisk remission i vecka 52 hos patienter som var non-responders vecka 6, men som hade svarat på behandlingen vecka 10 eller vecka 14 tyder på att patienter med Crohns sjukdom som inledningsvis är non-responders, kan få en positiv effekt av vedolizumab vecka 10.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var åttonde vecka i GEMINI II fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 23 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 32 % av patienterna vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var fjärde vecka. Hos dessa patienter uppnådde 46 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 41 % av patienterna vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades klinisk remission och klinisk respons hos patienterna i upp till 124 veckor.

Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab var fjärde vecka och var åttonde vecka i GEMINI II. Förbättringarna var signifikant större än för placebogruppen från baslinjen till vecka 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, total IBDQ-poäng och IBDQ-delpoäng för symtom från tarmen och systemisk funktion.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för vedolizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för enskilda och upprepade doser av vedolizumab har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med måttligt till svår aktiv ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Hos patienter som fick 300 mg vedolizumab som en 30 minuter lång intravenös infusion vecka 0 och 2 var de genomsnittliga dalkoncentrationerna i vecka 6 27,9 mikrogram/ml (SD ± 15,51) vid ulcerös kolit och 26,8 mikrogram/ml (SD ± 17,45) vid Crohns sjukdom. Med början i vecka 6 fick patienterna 300 mg vedolizumab var åttonde eller fjärde vecka. Hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 11,2 mikrogram/ml (SD ± 7,24) respektive 38,3 mikrogram/ml (SD ± 24,43). Hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 13,0 mikrogram/ml (SD ± 9,08) respektive 34,8 mikrogram/ml (SD ± 22,55).

Distribution

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att vedolizumabs distributionsvolym är ungefär 5 liter. Vedolizumabs plasmaproteinbindning har inte utvärderats. Vedolizumab är en terapeutisk monoklonal antikropp och förväntas inte binda till plasmaproteiner.

Vedolizumab passerar inte blod-hjärnbarriären efter intravenös administrering. Då 450 mg vedolizumab administrerades intravenöst detekterades det inte i cerebrospinalvätskan hos friska försökspersoner.

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att vedolizumab har en total eliminering på ungefär 0,157 l/dag och en halveringstid i serum på 25 dagar. Exakt hur elimineringen av vedolizumab går till är inte känt. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att även om låga albuminnivåer, högre kroppsvikt, tidigare behandling med TNF-antagonister och förekomsten av antikroppar mot vedolizumab kan öka elimineringen av vedolizumab betraktas storleksordningen på deras effekter inte som kliniskt relevant.

Linjäritet

Vedolizumab uppvisade linjär farmakokinetik vid serumkoncentrationer högre än 1 mikrogram/ml.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder inte påverkar elimineringen av vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. Det har inte utförts några formella studier för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på vedolizumabs farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och även studier på reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Det har inte utförts några långtidsstudier av vedolizumab i djurmodeller för utvärdering av dess karcinogenicitet, eftersom det inte finns några modeller för farmakologiskt svar mot monoklonala antikroppar. Hos en farmakologiskt responsiv art (makaker) fann man inga belägg för cellulär hyperplasi eller systemisk immunmodulering som skulle kunna förknippas med onkogenes i 13 och 26 veckor långa toxikologistudier. Det observerades inte heller några effekter av vedolizumab på den proliferativa hastigheten eller cytotoxiciteten hos en human tumörcellinje som uttryckte $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det har inte utförts några specifika fertilitetsstudier med vedolizumab. Från upprepade studier av allmäntoxicitet hos makaker går det inte att dra några definitiva slutsatser om de manliga reproduktionsorganen, men givet det faktum att vedolizumab inte binder till reproduktionsvävnad hos makaker och människor samt att hanmöss med en β_7 -integrin-knockoutgen fortfarande var fertila, förväntas vedolizumab inte påverka mäns fertilitet.

Administrering av vedolizumab till dräktiga makaker under större delen av dräktigheten ledde inte till några effekter på teratogenicitet, prenatal eller postnatal utveckling hos ungarna upp till 6 månaders ålder. Låga nivåer (< 300 mikrogram/l) av vedolizumab detekterades dag 28 efter förlossningen i mjölken hos 3 av 11 makaker som behandlats med 100 mg/kg vedolizumab varannan vecka och inte i mjölk från makaker som fick 10 mg/kg. Det är inte känt om vedolizumab utsöndras i bröstmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
L-argininhydroklorid
sackaros
polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Den beredda och utspädda färdiga lösningens kemiska och fysikaliska stabilitet har påvisats i 12 timmar vid 20 °C-25 °C och 24 timmar vid 2 °C-8 °C. Med tanke på risken för mikrobiologisk tillväxt ska produkten användas omedelbart. Den beredda eller utspädda lösningen får ej frysas. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och -betingelserna för den färdigberedda lösningen före användning användarens ansvar och får inte vara längre än 24 timmar. Dessa 24 timmar kan innefatta upp till 12 timmar vid 20 °C-25 °C; förvaring utöver detta måste ske vid 2 °C-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ-I glas (20 ml) med gummipropp och aluminiumförsegling skyddad av en plasthätta.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för beredning och infusion

Entyvio ska vara rumstempererat (20 °C–25 °C) då det bereds.

1. Använd aseptisk teknik vid beredning av Entyvio-lösning för intravenös infusion. Tryck av snäpplocket från injektionsflaskan och torka av med en alkoholservett. Bered vedolizumab med 4,8 ml sterilt vatten för injektionsvätska med hjälp av en spruta med en 21-25 gauge kanyl.
2. Tryck in kanylen i injektionsflaskan genom mitten av gummiproppen och rikta vätskestrålen mot injektionsflaskans vägg för att undvika kraftig skumbildning.
3. Snurra flaskan försiktigt i minst 15 sekunder. Undvik att skaka flaskan kraftigt eller att vända den upp och ned.
4. Låt flaskan vila i upp till 20 minuter för att låta upplösningen fullbordas och för att eventuellt skum ska lägga sig; snurra flaskan och inspektera upplösningen under tiden. Om pulvret inte är helt löst efter 20 minuter, vänta i ytterligare 10 minuter.
5. Kontrollera den beredda lösningen visuellt för partiklar och missfärgning innan den administreras. Lösningen ska vara klar eller opalskimrande, färglös till ljus gul och fri från partiklar. Beredd lösning med ovanlig färg eller som innehåller partiklar får inte administreras.
6. Vänd försiktigt injektionsflaskan upp och ned 3 gånger innan den beredda lösningen dras upp.
7. Dra upp 5 ml (300 mg) beredd Entyvio med en spruta med en 21-25 gauge kanyl.
8. Tillsätt de 5 ml (300 mg) beredd Entyvio till 250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning och blanda varsamt lösningen i infusionspåsen (man behöver inte avlägsna 5 ml 0,9 % natriumkloridlösning från infusionspåsen innan Entyvio tillsätts). Tillsätt inte andra läkemedel till den beredda infusionslösningen eller intravenösa infusionssetet. Administrera infusionslösningen under 30 minuter (se avsnitt 4.2).

Entyvio innehåller inga konserveringsmedel. När infusionslösningen är beredd ska den användas så snart som möjligt. Vid behov kan infusionslösningen förvaras i upp till 24 timmar; dessa 24 timmar kan innefatta 12 timmar vid 20 °C–25 °C; förvaring utöver detta ska ske vid 2 °C–8 °C. Får ej frysas. Spara inte oanvänd infusionslösning för återanvändning.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/923/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
USA

Abbvie Biotechnology, Ltd
Road #2 Km 59.2
PO Box 2191
Barceloneta
Puerto Rico 00617

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italien

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Österrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska innan lansering se till att alla läkare som förväntas förskriva/använda Entyvio ska förse med ett informationspaket som innehåller följande:

- Produktresumé och bipacksedel
- Förskrivarinformation
- Patientkort

Förskrivarinformationen ska innehålla följande huvudbudskap:

- Beakta patientens fullständiga anamnes, däribland eventuell tidigare eller samtidig användning av biologiska läkemedel.
- Det finns ingen klinisk erfarenhet av Entyvio hos patienter som tidigare har behandlats med natalizumab. Givet den kända risken för att utveckla PML hos patienter som tidigare har behandlats med natalizumab ska läkare normalt vänta 12 veckor efter den sista dosen natalizumab innan behandling med Entyvio sätts in.
- Patienter som behandlas med Entyvio ska övervakas avseende nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom som de som anges nedan:
 - Progredierande försvagning av ena sidan av kroppen eller klumpiga arm- och/eller benrörelser
 - Synstörningar
 - Förändrat tankemönster, minne och orientering, vilka leder till förvirring och personlighetsförändringar
- Remiss till ett neurologiskt centrum som har möjligheter att diagnosticera PML ska övervägas för varje patient som uppvisar nya eller förvärrade tecken och symtom som tyder på PML.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
vedolizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg vedolizumab.
Efter beredning innehåller varje ml 60 mg vedolizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid,
polysorbit 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/923/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETTIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
vedolizumab

För intravenös användning efter beredning och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenös användning efter beredning och spädning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning vedolizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare kommer också att ge dig ett Patientkort som du alltid bör ha med dig.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Entyvio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Entyvio
3. Hur du får Entyvio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Entyvio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Entyvio är och vad det används för

Entyvio innehåller den aktiva substansen vedolizumab. Vedolizumab tillhör en grupp biologiska läkemedel som kallas monoklonala antikroppar (MAb). Vedolizumab blockerar ett protein på ytan av de vita blodkroppar som orsakar inflammationen vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Denna blockering gör att inflammationen minskar.

Entyvio används för att behandla vuxna med tecken och symtom på:

- ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet
- Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. Om du har ulcerös kolit kommer du först att behandlas med andra läkemedel. Om behandlingsresultaten inte är tillfredsställande eller om du inte tål dessa läkemedel kan läkaren ge dig Entyvio för att minska sjukdomssymtomen.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att behandlas med andra läkemedel. Om behandlingsresultaten inte är tillfredsställande eller om du inte tål dessa läkemedel kan läkaren ge dig Entyvio för att minska sjukdomssymtomen.

2. Vad du behöver veta innan du får Entyvio

Du ska inte få Entyvio:

- om du är allergisk mot vedolizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en aktiv svår infektion, till exempel tuberkulos, blodförgiftning, allvarlig mag-tarmkatarr, infektion i nervsystemet.

Varningar och försiktighet

När du först får detta läkemedel och under behandlingen (även mellan doserna) **ska du omedelbart berätta för läkare eller sjuksköterska** om du:

- drabbas av dimsyn, synförlust eller dubbelseende, talsvårigheter, svaghet i en arm eller ett ben, förändrad gång eller balanssvårigheter, ihållande domningar, minskad eller förlorad känsel, minnesförlust eller förvirring. Alla dessa kan vara symtom på ett **allvarligt och potentiellt dödligt tillstånd som drabbar hjärnan** och kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- har en **infektion**, eller tror att du har en infektion, om du drabbas av frossbrytningar, skakningar, ihållande hosta eller hög feber. Vissa infektioner kan bli allvarliga och till och med livshotande om de inte behandlas.
- drabbas av tecken på **en allergisk reaktion eller annan reaktion mot infusionen**, som väsljud, andningssvårigheter, nässelutslag, klåda, svullnad eller yrsel. Dessa kan uppstå under eller efter infusionen. Utförligare information om infusion och allergiska reaktioner finns i avsnitt 4.
- ska **vaccineras** eller nyligen har vaccinerats. Entyvio kan påverka hur du svarar på vaccinationen.
- har cancer, tala med din läkare om detta. Läkaren behöver då besluta om du kan fortsätta med Entyvio eller inte.
- inte känner dig bättre, eftersom det kan ta upp till 14 veckor innan vedolizumab börjar verka för vissa patienter som har Crohns sjukdom med svår sjukdomsaktivitet.

Barn och ungdomar

Entyvio rekommenderas inte till barn och ungdomar (under 18 år) eftersom det saknas information om användning av detta läkemedel hos denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Entyvio

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Entyvio ska inte ges tillsammans med andra biologiska läkemedel som hämmar immunsvaret, eftersom effekten av dessa inte är känd.

Om du tidigare har tagit natalizumab (ett läkemedel mot multipel skleros) eller rituximab (ett läkemedel mot vissa typer av cancer och reumatoid artrit) ska du berätta detta för läkaren som får avgöra om du ska få Entyvio eller inte.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får Entyvio.

Effekterna av Entyvio hos gravida kvinnor är inte kända. Detta läkemedel rekommenderas därför inte vid graviditet såvida inte du och läkaren bestämmer att nyttan för dig väger tyngre än den potentiella risken för dig och det ofödda barnet.

Om du är kvinna i fertil ålder ska du undvika att bli gravid under tiden som du använder Entyvio. Använd lämplig preventivmetod under behandlingen och i minst 4,5 månader efter avslutad behandling.

Tala om för läkare om du ammar eller om du tänker börja amma. Det är inte känt om Entyvio går över i bröstmjolk och i så fall vilka effekter det skulle ha på ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda motordrivna verktyg eller maskiner. Ett litet antal patienter har drabbats av yrsel efter att ha fått Entyvio. Om du känner dig yr ska du inte köra bil eller använda några motordrivna verktyg eller maskiner.

3. Hur du får Entyvio

- Du kommer att få infusionen av en läkare eller sjuksköterska via ett dropp i en ven i armen (intravenös infusion) under ca 30 minuter.
- Vid de första 2 infusionerna kommer läkaren eller sjuksköterskan att hålla dig under extra noggrann uppsikt under själva infusionen och i ungefär 2 timmar efter avslutad infusion. Vid de efterföljande infusionerna (efter de två första) kommer du att hållas under uppsikt under själva infusionen och i ungefär 1 timme efter avslutad infusion.

Dos och doseringsschema

Behandlingen med Entyvio går till på samma sätt vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

Rekommenderad dos är 300 mg Entyvio enligt följande schema (se tabellen nedan):

| Behandling (infusion) | Behandlingstillfälle (infusion) |
|----------------------------|---------------------------------|
| Behandling 1 | 0 veckor |
| Behandling 2 | 2 veckor efter behandling 1 |
| Behandling 3 | 6 veckor efter behandling 1 |
| Efterföljande behandlingar | Var åttonde vecka |

Din läkare kan besluta att ändra detta behandlingsschema beroende på hur bra Entyvio fungerar för dig.

Om du glömt eller missar att få Entyvio

Om du glömmet eller missar ett infusionsbesök ska du se till att få en ny tid så snart som möjligt.

Om du slutar att använda Entyvio

Sluta inte använda Entyvio utan att ha talat med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar är bland annat infusionsreaktioner eller allergiska reaktioner (kan drabba upp till 1 av 100 användare) och infektioner (kan drabba upp till 1 av 10 användare).

Tala **omedelbart** om för läkare om du drabbas av något av följande:

- väsljud eller andningssvårigheter
- nässelutslag
- hudklåda
- svullnad
- snabba hjärtslag
- illamående
- smärta vid infusionsstället
- hudrodnad
- frossa eller skakningar

- hög feber eller utslag

Andra biverkningar som du kan drabbas av under tiden som du behandlas med Entyvio anges nedan. Tala **snarast** med din läkare om du drabbas av något av följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan drabba fler än 1 av 10 användare)

- förkylning
- ledvärk
- huvudvärk

Vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 användare)

- feber
- luftvägsinfektion
- trötthet
- hosta
- influensa
- ryggsmärtor
- ont i halsen
- klåda
- utslag och rodnad
- smärta i armar/ben
- muskelkramp
- muskelsvaghet
- halsinfektioner
- maginfluensa
- infektion i ändtarmen
- sår i ändtarmen
- hård avföring
- uppblåst mage
- gasbildning
- högt blodtryck
- stickningar eller krypningar
- halsbränna
- hemorrojder
- nästäppa
- eksem
- nattliga svettningar
- akne (finnar)

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 användare)

- röda och ömmande hårsäckar
- svampinfektion i mun och hals
- infektion i vagina

Mycket sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 10 000 användare)

- lunginflammation
- dimsyn (sänkt synskärpa)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Entyvio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Patienterna får Entyvio av en läkare eller sjuksköterska och ska inte behöva förvara eller hantera läkemedlet.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Entyvio är endast för engångsbruk.

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Beredd/spädd lösning: Använd omedelbart. Om detta inte är möjligt kan lösningen förvaras i upp till 12 timmar vid rumstemperatur (ej över 25 °C) eller upp till 24 timmar i ett kylskåp (2 °C–8 °C) eller i 12 timmar vid rumstemperatur och därefter 12 timmar i ett kylskåp. Får ej frysas.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om det är missfärgat.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vedolizumab. Varje injektionsflaska innehåller 300 mg vedolizumab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros och polysorbit 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Entyvio är ett vitt till benvitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med gummipropp och en plasthätta.

Varje förpackning med Entyvio innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Tillverkare

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italien

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 731 620 870

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: +353 (0) 1 6420021

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
it-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030
info-hu@takeda.com

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel.: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infororge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Ísland

Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Italia

Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Denna bipacksedel finns tillgänglig i blindskrift och kan fås mot begäran från ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för beredning och infusion

Entyvio ska vara rumstempererat (20 °C–25 °C) då det bereds.

1. Använd aseptisk teknik vid beredning av Entyvio-lösning för intravenös infusion. Tryck av snäpplocket från injektionsflaskan och torka av med en alkoholservett. Bered vedolizumab med 4,8 ml sterilt vatten för injektionsvätska med hjälp av en spruta med en 21-25 gauge kanyl.
2. Tryck in kanylen i injektionsflaskan genom mitten av gummiproppen och rikta vätskestrålen mot injektionsflaskans vägg för att undvika kraftig skumbildning.
3. Snurra flaskan försiktigt i minst 15 sekunder. Undvika att skaka flaskan kraftigt eller att vända den upp och ned.
4. Låt flaskan vila i upp till 20 minuter för att låta upplösningen fullbordas och för att eventuellt skum ska lägga sig; snurra flaskan och inspektera upplösningen under tiden. Om pulvret inte är helt löst efter 20 minuter, vänta i ytterligare 10 minuter.
5. Kontrollera den beredda lösningen visuellt för partiklar och missfärgning innan den administreras. Lösningen ska vara klar eller opalskimrande, färglös till ljus gul och fri från partiklar. Beredd lösning med ovanlig färg eller som innehåller partiklar får inte administreras.
6. Vänd försiktigt injektionsflaskan upp och ned 3 gånger innan den beredda lösningen dras upp.
7. Dra upp 5 ml (300 mg) beredd Entyvio med en spruta med en 21–25 gauge kanyl.
8. Tillsätt de 5 ml (300 mg) beredd Entyvio till 250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning och blanda varsamt lösningen i infusionspåsen (man behöver inte avlägsna 5 ml 0,9 %

natriumkloridlösning från infusionspåsen innan Entyvio tillsätts). Tillsätt inte andra läkemedel till den beredda infusionslösningen eller intravenösa infusionssetet. Administrera infusionslösningen under 30 minuter.

Entyvio innehåller inga konserveringsmedel. När infusionslösningen är beredd ska den användas så snart som möjligt. Vid behov kan infusionslösningen förvaras i upp till 24 timmar: dessa 24 timmar kan innefatta upp till 12 timmar vid 20 °C–25 °C; förvaring utöver detta (upp till 24 timmar) måste ske vid 2 °C–8 °C. Spara inte oanvänd infusionslösning för återanvändning.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för vedolizumab är CHMP:s slutsatser följande:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning:

Baserat på 35 fall av lugninflammation för vilka ett tillfälligt och ett orsakssamband med vedolizumab inte kan uteslutas, föreslås det att lägga till lunginflammation som en biverkning med frekvensen mycket sällsynta. Övre luftvägsinfektion är en listad biverkning för vedolizumab, därmed kan den troliga biologiska associeringen mellan vedolizumab och lunginflammation inte uteslutas.

Dessutom visade minst 23 fallrapporter data som tyder på ett orsakssamband mellan Entyvio och dimsyn. Med stor sannolikhet är dimsyn associerad med infusionsrelaterad reaktion som är en listad biverkning. PRAC beslutade ändå att dimsyn ska läggas till som en separat biverkning i produktinformationen.

En uppdatering rekommenderas därför av avsnitt 4.8 i SmPC och motsvarande avsnitt i bipacksedeln.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för vedolizumab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller vedolizumab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.