

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 300 mg ведолизумаб.

След разтваряне всеки милилитър съдържа 60 mg ведолизумаб (vedolizumab).

Ведолизумаб е хуманизирано IgG<sub>1</sub> моноклонално антитяло, което се произвежда от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Entyvio 300 mg съдържа 3,31 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### Улцерозен колит

Entyvio е показан за лечение на възрастни пациенти с активен улцерозен колит в умерена до тежка степен, които са отговорили неадекватно, не са отговорили, или са имали непоносимост към конвенционална терапия или към антагонист на тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF $\alpha$ ).

#### Болест на Crohn

Entyvio е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са имали недостатъчен отговор при, загубили са отговор към, или са имали непоносимост към конвенционална терапия или към антагонист на тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF $\alpha$ ).

#### Паучит

Entyvio е показан за лечение на възрастни пациенти с умерено до силно активен хроничен паучит, претърпели проктоколектомия с образуване на ендоректална илеална торбичка с анастомоза на тънко черво с анус, във връзка с улцерозен колит и са имали неадекватен отговор или са изгубили отговор към антибиотична терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и следи от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на улцерозен колит, болест на Crohn или паучит (вж. точка 4.4). На пациентите трябва да се предоставя листовката.

## Дозировка

### *Улцерозен колит*

Препоръчителната схема на прилагане на ведолизумаб интравенозно е 300 mg, прилаган чрез интравенозна инфузия на седмици 0, 2 и 6, и на всеки 8 седмици след това.

Терапията при пациенти с улцерозен колит трябва да се преустанови, ако до седмица 10 не се наблюдават доказателства за терапевтична полза (вж. точка 5.1).

При някои пациенти, при които има намаляване на отговора, може да има полза от повишаване на честотата на прилагане на ведолизумаб интравенозно 300 mg до веднъж на всеки 4 седмици.

При пациенти, които са отговорили на лечение с ведолизумаб, кортикостероидите могат да се намалят и/или да се преустановят в съответствие със стандартното лечение.

### Подновяване на лечение

Ако терапията се преустанови и се наложи лечението с ведолизумаб интравенозно да се започне отново, може да се обмисли прилагане на дози на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1). Периодът на прекъсване на лечение в клинични проучвания е бил до 1 година. Ефикасността се постига отново без видимо увеличаване на нежеланите реакции или реакции, свързани с инфузията, по време на подновеното лечение с ведолизумаб (вж. точка 4.8).

### *Болест на Crohn*

Препоръчителната схема на прилагане на ведолизумаб интравенозно е 300 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия в седмици 0, 2 и 6, и на всеки 8 седмици след това.

Пациенти с болест на Crohn, които не са отговорили, могат да имат полза от доза ведолизумаб интравенозно на седмица 10 (вж. точка 4.4). При пациентите с отговор терапията трябва да се продължи на всеки 8 седмици от седмица 14. Терапията за пациенти с болест на Crohn трябва да се преустанови, ако до седмица 14 не се наблюдават доказателства за терапевтична полза (вж. точка 5.1).

При някои пациенти, при които има намаляване на отговора, може да има полза от повишаване на честотата на прилагане на Entyvio 300 mg до веднъж на всеки 4 седмици.

При пациенти, които са отговорили на лечение с ведолизумаб, кортикостероидите могат да се намалят и/или да се прекратят в съответствие със стандартното лечение.

### Подновяване на лечение

Ако терапията се преустанови и се наложи лечението с ведолизумаб интравенозно да се започне отново, може да се обмисли прилагане на дози на всеки 4 седмици (вж. точка 5.1). Периодът на прекъсване на лечение в клинични проучвания е бил до 1 година. Ефикасността се постига отново без видимо увеличаване на нежеланите реакции или реакции, свързани с инфузията, по време на подновеното лечение с ведолизумаб (вж. точка 4.8).

### *Паучит*

Препоръчителната схема на прилагане на ведолизумаб интравенозно е 300 mg, прилагани чрез интравенозна инфузия на седмица 0, 2 и 6 и след това на всеки 8 седмици.

Лечението с ведолизумаб трябва да започне успоредно с антибиотик, използван като стандартно лечение (напр. четириседмично лечение с ципрофлоксацин) (вж. точка 5.1).

Прекратяване на лечението трябва да се обмисли, ако не се наблюдава терапевтична полза след 14 седмици лечение с ведолизумаб.

#### Повторно лечение

Липсват данни за повторно лечение при пациенти с паучит.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не се налагат корекции на дозата при пациенти в старческа възраст. Популационните фармакокинетични анализи не показват ефект във връзка с възрастта (вж. точка 5.2).

##### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Ведолизумаб не е проучван в тези пациентски популации. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ведолизумаб при деца на възраст от 0 до 17 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор е само за интравенозно приложение. Трябва да се разтвори и след това да се разрежи преди интравенозно приложение.

Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Пациентите трябва да се наблюдават по време на и след инфузията (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции като туберкулоза (ТБ), сепсис, цитомегаловирус, листериоза и опортюнистични инфекции като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Ведолизумаб интравенозно трябва да се прилага в оборудвано здравно заведение, което да позволява овладяването на остри реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, в случай че настъпят такива. Подходящи мерки за наблюдение и медицинска помощ трябва да бъдат на разположение за незабавна употреба при интравенозно прилагане на ведолизумаб. Всички пациенти трябва да се наблюдават непрекъснато по време на всяка инфузия. При първите 2 инфузии те трябва да се наблюдават и в продължение на около 2 часа след завършване на инфузията за признаци и симптоми на реакции на остра свръхчувствителност. При всички следващи инфузии пациентите трябва да се наблюдават в продължение на около 1 час след завършване на инфузията.

## Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

## Реакции, свързани с инфузията, и реакции на свръхчувствителност

В клинични проучвания и при постмаркетингово наблюдение има съобщения за реакции, свързани с инфузията (РСИ), и реакции на свръхчувствителност, като повечето от тях са с лека до умерена тежест (вж. точка 4.8). Реакции на свръхчувствителност се съобщават също и при пациенти, преминаващи от подкожна към интравенозна форма.

Ако възникне тежка РСИ, анафилактична реакция или друга тежка реакция, приложението на Entyvio трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо лечение (напр. епинефрин и антихистамини) (вж. точка 4.3).

Ако възникне лека до умерена РСИ, скоростта на инфузия може да се намали или тя да се прекъсне и да се започне лечение. След отшумяване на леката или умерено тежка РСИ продължете инфузията. Лекарите трябва да обмислят премедикация (напр. с антихистамин, хидрокортизон и/или парацетамол) преди следващата инфузия за пациенти с анамнеза за леки до умерено тежки РСИ към ведолизумаб, за да намалят до минимум риска за тях (вж. точка 4.8).

## Инфекции

Ведолизумаб е чревно-селективен интегринов антагонист без идентифицирана системна имуносупресивна активност (вж. точка 5.1).

Лекарите трябва да са запознати с потенциално повишения риск от опортюнистични инфекции или инфекции, за които червата са защитна бариера (вж. точка 4.8). Лечение с ведолизумаб не трябва да се започва при пациенти с активни тежки инфекции, докато те не бъдат контролирани, и лекарите трябва да имат предвид да не прилагат лечение при пациенти, които развиват тежка инфекция, докато са на продължително лечение с ведолизумаб. Повишено внимание е необходимо, когато се обмисля употреба на ведолизумаб при пациенти с контролирана хронична тежка инфекция или с анамнеза за рецидивиращи тежки инфекции. Пациентите трябва да се следят отблизо за инфекции преди, по време на и след лечение.

Ведолизумаб е противопоказан при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Преди започване на лечение с ведолизумаб, пациентите трябва да бъдат скринирани за туберкулоза в съответствие с местната практика. Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да се започне подходящо лечение с антитуберкулозни медикаменти в съответствие с локалните препоръки, преди започване на ведолизумаб. При пациенти с диагностицирана ТБ по време е на терапия с ведолизумаб, терапията с ведолизумаб трябва да се преустанови, докато ТБ инфекцията бъде овладяна.

Някои интегринови антагонисти и някои системни имуносупресивни средства са свързани с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), която е рядка и често с летален изход опортюнистична инфекция, причинена от вируса на John Cunningham (JC). Чрез свързване към  $\alpha\beta_7$  интегрин, експресиран върху лимфоцитите, мигриращи към червата, ведолизумаб осъществява имуносупресивен ефект, специфичен за червата. Въпреки че не е забелязан системен имуносупресивен ефект при здрави лица, не са известни ефектите върху системната функция на имунната система при пациенти с възпалителни заболявания на червата.

Медицинските специалисти трябва да наблюдават пациентите на лечение с ведолизумаб за всякакви нововъзникващи или влошаващи се неврологични признаци и симптоми и да обмислят насочване на пациентите към невролог при възникването им. Ако има съмнение за

ПМЛ, лечението с ведолизумаб трябва да не се прилага; ако бъде потвърдено, лечението трябва да се преустанови трайно.

#### Злокачествени заболявания

Рискът от злокачествени заболявания е повишен при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn. Имуномодулиращите лекарствени препарати могат да повишат риска от злокачествено заболяване.

#### Предшестваща и едновременна употреба на биологични продукти

Липсват данни от клинични проучвания с ведолизумаб за пациенти, лекувани по-рано с натализумаб или ритуксимаб. Употребата на ведолизумаб при тези пациенти трябва да се обмисли с повишено внимание.

Пациенти с предварителна експозиция на натализумаб обикновено трябва да изчакат най-малко 12 седмици преди започване на терапия с ведолизумаб, освен ако клиничното състояние на пациента не налага друго.

Липсват данни от клинични проучвания за едновременна употреба на ведолизумаб с биологични имуносупресивни средства. Затова не се препоръчва употребата на ведолизумаб при такива пациенти.

#### Живи и перорални ваксини

В плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци, еднократна доза от 750 mg ведолизумаб не понижава честотата на развитие на защитен имунитет към вируса на хепатит В при лица, които са ваксинирани интрамускулно с 3 дози рекомбинантен повърхностен антиген на хепатит В. Лицата с експозиция на ведолизумаб са имали по-ниска честота на сероконверсия след получаване на убита перорална ваксина срещу холера. Влиянието на други перорални и назални ваксини е неизвестно. Преди започване на терапия с ведолизумаб е препоръчително при всички пациенти да се приложат всички имунизации в съответствие с актуалните указания за имунизирание. Пациентите, получаващи лечение с ведолизумаб, могат да продължат да получават неживи ваксини. Липсват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи ведолизумаб. Приложението на ваксина за грип трябва да бъде чрез инжектиране съгласно с рутинната клинична практика. Други живи ваксини могат да се прилагат едновременно с ведолизумаб само ако ползите надхвърлят рисковете.

#### Индуциране на ремисия при болест на Crohn

Индуцирането на ремисия при болест на Crohn може да отнеме до 14 седмици при някои пациенти. Причините за това не са напълно известни и вероятно са свързани с механизма на действие. Това трябва да се вземе предвид, особено при пациенти с тежко активно заболяване на изходно ниво, които не са били лекувани преди това с антагонисти на TNF $\alpha$  (вж. също точка 5.1).

Експлораторни анализи на подгрупата от клиничните изпитвания при болест на Crohn предполагат, че ведолизумаб, прилаган при пациенти без едновременно лечение с кортикостероиди, може да е по-малко ефективен за индуцирането на ремисия при болестта на Crohn, отколкото при пациентите, които вече получават едновременно лечение с кортикостероиди (независимо от едновременната употреба имуномодулатори; вж. точка 5.1).

#### Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 3,31 mg полисорбат 80 във всеки флакон Entyvio 300 mg.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ведолизумаб е проучван при възрастни пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn при едновременно приложение на кортикостероиди, имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат) и аminosалицилати. Популационните фармакокинетични анализи показват, че едновременното приложение на такива средства няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ведолизумаб.

При възрастни пациенти с паучит ведолизумаб е прилаган едновременно с антибиотици (вж. точка 5.1). Фармакокинетиката на ведолизумаб при пациенти с паучит не е проучвана (вж. точка 5.2).

Ефектът на ведолизумаб върху фармакокинетиката на лекарствени съединения, които често се прилагат едновременно, не е проучван.

### Ваксинации

Живите ваксини, по-специално живите перорални ваксини, трябва да се използват с повишено внимание едновременно с ведолизумаб (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от забременяване и да продължат да я използват най-малко 18 седмици след последното приложение.

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на ведолизумаб при бременни жени.

В малко проспективно обсервационно проучване честотата на големите вродени дефекти е 7,4% при 99 жени с улцерозен колит или болест на Crohn, лекувани с ведолизумаб, и 5,6% при 76 жени с улцерозен колит или болест на Crohn, лекувани с други биологични средства (коригиран относителен риск (RR) 1,07, 95% доверителен интервал (CI): 0,33, 3,52).

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на ведолизумаб по време на бременност, освен ако ползите ясно надвишават всеки потенциален риск както за майката, така и за плода.

### Кърмене

Ведолизумаб е открит в кърмата. Ефектът на ведолизумаб при кърмачета на естествено хранене и ефектите върху образуването на кърма не са известни. В проучване при хранене само с кърма, оценяващо концентрацията на ведолизумаб в кърмата на жени с активен улцерозен колит или болест на Crohn, получаващи ведолизумаб, концентрацията на ведолизумаб в кърмата е приблизително 0,4% до 2,2% от серумната концентрация при майката, получена от исторически проучвания на ведолизумаб. Изчислената приблизителна средна дневна доза ведолизумаб, погълната от бебето, е 0,02 mg/kg/ден, което е приблизително 21% от средната дневна доза на майката, коригирана на база на телесното тегло.

Употребата на ведолизумаб при кърмачки трябва да отчита ползата от терапията за майката и потенциалните рискове за кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ведолизумаб върху фертилитета при хората. Ефектите върху фертилитета при мъже и жени не са оценявани официално в проучвания с животни (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ведолизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини, тъй като има съобщения за замаяност при малък брой пациенти.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, грип и синусит), главоболие, гадене, пирексия, умора, кашлица, артралгия.

За реакции, свързани с инфузията (със симптоми като диспнея, бронхоспазм, уртикария, зачервяване, обрив и повишено кръвно налягане и сърдечен ритъм), също се съобщава при пациенти, лекувани с ведолизумаб.

##### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Следният списък на нежеланите реакции се основава на клинични проучвания и постмаркетингов опит и е показан по системо-органни класове. В рамките на системо-органните класове нежеланите лекарствени реакции са изброени в следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта им.

**Таблица 1. Нежелани реакции**

| Системо-органен клас  | Честота     | Нежелани реакции                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации | Много чести | Назофарингит                                                                                                                                                                      |
|                       | Чести       | Пневмония,<br>Инфекция с <i>Clostridium difficile</i> ,<br>Бронхит,<br>Гастроентерит,<br>Инфекция на горните дихателни пътища,<br>Грип,<br>Синусит,<br>Фарингит,<br>Херпес зостер |

| Системо-органен клас                                            | Честота              | Нежелани реакции                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Нечести              | Инфекция на дихателните пътища,<br>Вулво-вагинална кандидоза,<br>Орална кандидоза                                                                                                                     |
| Нарушения на имунната система                                   | Много редки          | Анафилактична реакция,<br>Анафилактичен шок                                                                                                                                                           |
| Нарушения на нервната система                                   | Много чести          | Главоболие                                                                                                                                                                                            |
|                                                                 | Чести                | Парестезии                                                                                                                                                                                            |
| Нарушения на очите                                              | Нечести              | Замъглено зрение                                                                                                                                                                                      |
| Съдови нарушения                                                | Чести                | Хипертония                                                                                                                                                                                            |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Чести                | Орофарингеална болка,<br>Назална конгестия,<br>Кашлица                                                                                                                                                |
|                                                                 | С неизвестна честота | Интерстициална белодробна болест                                                                                                                                                                      |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Чести                | Анален абсцес,<br>Анална фисура,<br>Гадене,<br>Диспепсия,<br>Констипация,<br>Подуване на корема,<br>Флатуленция,<br>Хемороиди,<br>Ректална хеморагия*                                                 |
| Хепатобилиарни нарушения                                        | Чести                | Повишени чернодробни ензими                                                                                                                                                                           |
|                                                                 | Много редки          | Хепатит                                                                                                                                                                                               |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Чести                | Обрив,<br>Пруритус,<br>Екзема,<br>Еритем,<br>Нощно изпотяване,<br>Акне                                                                                                                                |
|                                                                 | Нечести              | Фоликулит                                                                                                                                                                                             |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести          | Артралгия                                                                                                                                                                                             |
|                                                                 | Чести                | Мускулни спазми,<br>Болка в гърба,<br>Мускулна слабост,<br>Болка в крайника                                                                                                                           |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Чести                | Пирексия,<br>Умора,<br>Реакция, свързана с инфузията (астения* и дискомфорт в гърдите*),<br>Реакция на мястото на инфузия (включително: болка на мястото на инфузия и дразнене на мястото на инфузия) |
|                                                                 | Нечести              | Втрисане,<br>Усещане за студ                                                                                                                                                                          |
| *Съобщени в проучването EARNEST при паучит                      |                      |                                                                                                                                                                                                       |

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Реакции, свързани с инфузията*

В контролираните проучвания GEMINI 1 и 2 (улцерозен колит и болест на Crohn) при 4% от пациентите, лекувани интравенозно с ведолизумаб, и 3% от пациентите на плацебо е възникнала нежелана реакция, дефинирана от изследователя като реакция, свързана с инфузията (РСИ) (вж. точка 4.4). Нито един отделен предпочитан термин, съобщен като РСИ, не е имал честота, по-висока от 1%. Повечето от РСИ са били леки до умерени по тежест и < 1% са довели до прекратяване на изпитваното лечение. Наблюдаваните РСИ като цяло са отшумявали без или с минимална намеса след инфузията. Повечето реакции, свързани с инфузията, са възникнали в рамките на първите 2 часа. От пациентите, които са имали реакции, свързани с инфузията, пациентите, получаващи интравенозно ведолизумаб, са имали повече реакции, свързани с инфузията в първите 2 часа, в сравнение с пациентите на плацебо с такива реакции. Повечето реакции, свързани с инфузията, не са били сериозни и са възниквали по време на инфузията или в рамките на първия час след приключване на инфузията.

При един пациент с болест на Crohn е съобщена сериозна нежелана реакция на РСИ по време на втората инфузия (съобщените симптоми са били диспнея, бронхоспазм, уртикария, зачервяване, обрив и повишени кръвно налягане и сърдечна честота), която е овладяна успешно с прекратяване на инфузията и лечение с антихистамин и интравенозен хидрокортизон. При пациенти, които са получаващи интравенозно ведолизумаб в седмици 0 и 2, последван от плацебо, не е наблюдавано повишение на честотата на РСИ при подновяване на лечението с ведолизумаб интравенозно след загуба на отговор.

В контролираното проучване EARNEST (при паучит) с ведолизумаб, прилаган интравенозно, реакции на свръхчувствителност, включително реакции, свързани с инфузията, са съобщени при 3 от 51 участници (5,9%) в групата с ведолизумаб и при 2 от 51 участници (3,9%) в групата на плацебо. Индивидуалните предпочитани термини включват язви в устата, подуване, периферен оток, дискомфорт в гръдния кош, астения, остро бъбречно увреждане, обструктивно нарушение на дихателните пътища и зачервяване. Всички събития са съобщени като леки до умерени по интензитет, нито едно не се счита за сериозно и нито едно не е довело до прекратяване на проучването.

### *Инфекции*

В контролираните проучвания GEMINI 1 и 2 (улцерозен колит и болест на Crohn) с ведолизумаб интравенозно честотата на инфекциите е била 0,85 на пациент-година при пациентите, лекувани с ведолизумаб, и 0,70 на пациент-година при пациентите на плацебо. Инфекциите са включвали основно назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, синусит и инфекции на пикочните пътища. Повечето пациенти са продължили лечението с ведолизумаб след овладяване на инфекцията.

В контролираните проучвания GEMINI 1 и 2 с ведолизумаб интравенозно честотата на сериозните инфекции е била 0,07 на пациент-година при пациентите, лекувани с ведолизумаб, и 0,06 на пациент-година при пациентите на плацебо. С времето не е имало значително повишение на честотата на сериозните инфекции.

В контролираното проучване EARNEST (при паучит) с ведолизумаб, прилаган интравенозно, само 1 от 51 участници (2,0%) в групата с ведолизумаб е получил сериозната инфекция гастроентерит. Участникът е хоспитализиран за наблюдение, възстановил се е от събитието и е завършил проучването.

В контролирани и открити проучвания (улцерозен колит и болест на Crohn) при възрастни пациенти на ведолизумаб интравенозно са съобщавани сериозни инфекции, включващи

туберкулоза, сепсис (в някои случаи с фатален изход), сепсис, причинен от salmonella, listeria meningitis, и цитомегаловирусен колит.

В клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно (улцерозен колит и болест на Crohn) честотата на инфекциите при пациентите, лекувани с ведолизумаб, с ИТМ 30 kg/m<sup>2</sup> и повече е била по-висока от тези с ИТМ по-малък от 30 kg/m<sup>2</sup>.

В клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно (улцерозен колит и болест на Crohn) се съобщава за малко по-висока честота на сериозни инфекции при пациентите, лекувани с ведолизумаб, които са били изложени преди това на терапия с антагонисти на TNF $\alpha$  в сравнение с пациентите, които не са били лекувани преди това с антагонисти на TNF $\alpha$ .

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

В клинични проучвания са прилагани интравенозно дози до 10 mg/kg (приблизително 2,5 пъти препоръчителната доза). Не е наблюдавана дозолимитираща токсичност в клинични проучвания.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG05.

#### Механизъм на действие

Ведолизумаб е биологичен чревно-селективен имуносупресор. Той представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично с  $\alpha_4\beta_7$  интегрин, който е преференциално експресиран по мигриращите към червата Т-хелперни лимфоцити. Чрез свързване с  $\alpha_4\beta_7$  на определени лимфоцити, ведолизумаб инхибира адхезията на тези клетки към мукозната адресин клетъчна адхезионна молекула-1 (MAdCAM-1), но не и съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 е експресирана основно върху чревните ендотелни клетки и играе критична роля в мигрирането на Т-лимфоцитите към тъканите в стомашно-чревния тракт. Ведолизумаб не се свързва с  $\alpha_4\beta_1$  и  $\alpha_E\beta_7$  интегрините, нито инхибира функцията им.

$\alpha_4\beta_7$  интегрин е експресиран върху малък подтип паметови Т-хелперни лимфоцити, които мигрират преференциално в стомашно-чревния тракт и причиняват възпаление, характерно за улцеративния колит и болестта на Crohn, които представляват хронични възпалителни имунологично медиирани заболявания на стомашно-чревния тракт. Ведолизумаб намалява стомашно-чревното възпаление при пациентите с улцерозен колит (УК), болестта на Крон (БК) и паучит. Инхибирането на взаимодействието на  $\alpha_4\beta_7$  с MAdCAM-1 чрез ведолизумаб предотвратява трансмиграцията на мигриращите към червата паметови Т-хелперни лимфоцити през съдовия ендотел в паренхимната тъкан при примати, които не са хора, и индуцира обратимо 3-кратно повишение на тези клетки в периферната кръв. Мишият прекурсор на ведолизумаб облекчава стомашно-чревното възпаление при памукоглави тамарини с колит, които са модел за улцерозен колит.

При здрави участницилица, пациенти с улцерозен колит или пациенти с болест на Crohn, ведолизумаб не повишава неутрофилите, базофилите, еозинофилите, В-хелперите и цитотоксичните Т-лимфоцити, общите паметови Т-хелперни лимфоцити, моноцитите или естествените клетки-убийци в периферната кръв, без да се наблюдава левкоцитоза.

Ведолизумаб не повлиява имунната защита и възпалението в централната нервна система при експериментален автоимунен енцефаломиелит при примати, които не са хора, модел за множествена склероза. Ведолизумаб не повлиява имунните отговори към антигени в дермата и мускулите (вж. точка 4.4). За разлика от това, ведолизумаб инхибира имунния отговор към стомашно-чревни антигени при здрави доброволци (вж. точка 4.4).

### Имуногенност

Антитела срещу ведолизумаб могат да се развият по време на лечението с ведолизумаб, повечето от които са неутрализиращи. Образуването на антитела срещу ведолизумаб се свързва с повишен клирънс на ведолизумаб и по-ниски степени на клинична ремисия.

Реакциите, свързани с инфузията, след инфузията с ведолизумаб се съобщават при пациенти с антитела срещу ведолизумаб.

### Фармакодинамични ефекти

При пациентите в клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно в дози от 0,2 до 10 mg/kg се наблюдава > 95% насищане на  $\alpha_4\beta_7$  рецепторите на подтипове циркулиращи лимфоцити, участващи в чревната имунна защита.

Ведолизумаб не повлиява  $CD4^+$  и  $CD8^+$  преминаването в ЦНС, за което се съди по липсата на промяна в съотношението  $CD4^+/CD8^+$  в гръбначномозъчната течност преди и след прилагане на ведолизумаб при здрави доброволци. Тези данни съответстват на изследванията при примати, които не са хора, при които не се откриват ефекти върху имунната защита на ЦНС.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Улцерозен колит*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб интравенозно за лечение на възрастни пациенти с улцерозен колит умерена до тежка степен (скор по Mayo 6 до 12 с ендоскопски субскор  $\geq 2$ ) е демонстрирана в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на крайните точки за ефикасност на седмица 6 и седмица 52 (GEMINI 1). Включените пациенти не са имали резултат от най-малко едно конвенционално лечение, включително кортикостероиди, имуномодулатори, и/или антагониста на TNF $\alpha$  инфликсимаб (включително първични не-респондери). Едновременно лечение със установени дози на перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори е било разрешено.

За оценяване на крайните точки на седмица 6, 374 пациенти са рандомизирани по двойносляп начин (3:2) да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмица 0 и седмица 2. Първичната крайна точка е бил процентът пациенти с клиничен отговор (дефиниран като намаляване на пълния скор по Mayo с  $\geq 3$  точки и  $\geq 30\%$  от изходния със съпътстващо намаление на субскора за ректално кървене с  $\geq 1$  точка или на абсолютния субскор за ректално кървене с  $\leq 1$  точка) на седмица 6. В Таблица 2 са показани резултатите от оценените първични и вторични крайни точки.

**Таблица 2. Резултати за ефикасност на седмица 6 на GEMINI 1**

| Крайна точка                           | Плацебо<br>n = 149 | Ведолизумаб IV<br>n = 225 |
|----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Клиничен отговор                       | 26%                | 47%*                      |
| Клинична ремисия <sup>§</sup>          | 5%                 | 17% <sup>†</sup>          |
| Оздравяване на лигавицата <sup>¶</sup> | 25%                | 41% <sup>‡</sup>          |

\*p &lt; 0,0001

<sup>†</sup>p < 0,001<sup>‡</sup>p < 0,05<sup>§</sup>Клинична ремисия: пълен скор по Mayo ≤ 2 точки и без отделен субскор > 1 точка<sup>¶</sup>Оздравяване на лигавицата: ендоскопски субскор по Mayo ≤ 1 точка

Положителният ефект на ведолизумаб върху клиничния отговор, ремисията и оздравяването на лигавицата е наблюдаван при пациенти без предходна експозиция на TNFα антагонисти, както и при участници, които не са имали ефект от предходна терапия с TNFα антагонисти.

В GEMINI 1, 2 кохорти пациенти са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2: пациентите от кохорта 1 са били рандомизирани да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо по двойнозаслепен начин, а пациентите от кохорта 2 са лекувани с открит ведолизумаб 300 mg. За оценяване на ефикасността на седмица 52, 373 пациенти от кохорта 1 и 2, които са били лекувани с ведолизумаб и са постигнали клиничен отговор на седмица 6, са рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1:1) за една от следните схеми, започващи на седмица 6: ведолизумаб 300 mg на всеки 8 седмици, ведолизумаб 300 mg на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици. Започвайки на седмица 6, пациентите, които са постигнали клиничен отговор и са получавали кортикостероиди, е трябвало да започнат кортикостероиди в намаляваща доза. Първичната крайна точка е бил процентът пациенти в клинична ремисия на седмица 52. В Таблица 3 се показват резултатите от оценяваните първични и вторични крайни точки.

**Таблица 3. Резултати за ефикасност на седмица 52 на GEMINI 1**

| Крайна точка                                      | Плацебо<br>n = 126* | Ведолизумаб IV<br>на всеки 8 седмици<br>n = 122 | Ведолизумаб IV<br>на всеки 4 седмици<br>n = 125 |
|---------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                                  | 16%                 | 42% <sup>†</sup>                                | 45% <sup>†</sup>                                |
| Траен клиничен отговор <sup>¶</sup>               | 24%                 | 57% <sup>†</sup>                                | 52% <sup>†</sup>                                |
| Оздравяване на лигавицата                         | 20%                 | 52% <sup>†</sup>                                | 56% <sup>†</sup>                                |
| Трайна клинична ремисия <sup>#</sup>              | 9%                  | 20% <sup>§</sup>                                | 24% <sup>‡</sup>                                |
| Клинична ремисия без кортикостероиди <sup>*</sup> | 14%                 | 31% <sup>§</sup>                                | 45% <sup>†</sup>                                |

\*Групата с плацебо включва пациентите, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2, и са били рандомизирани да получават плацебо от седмица 6 до седмица 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001<sup>‡</sup>p < 0,001<sup>§</sup>p < 0,05<sup>¶</sup>Траен клиничен отговор: клиничен отговор на седмици 6 и 52<sup>#</sup>Трайна клинична ремисия: клинична ремисия на седмици 6 и 52

\*Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, които са преустановили кортикостероидите на седмица 6 и са били в клинична ремисия на седмица 52. Броят на пациентите е бил n = 72 за плацебо, n = 70 за ведолизумаб на всеки 8 седмици, и n = 73 за ведолизумаб на всеки 4 седмици

Експлораторни анализи предоставят допълнителни данни за ключови субпопулации, които са проучвани. Приблизително една трета от пациентите не са имали отговор на предходна терапия с TNFα антагонисти. От тези пациенти, 37% получаващи ведолизумаб на всеки 8 седмици, 35% получаващи ведолизумаб на всеки 4 седмици и 5% получаващи плацебо, са постигнали клинична ремисия на седмица 52. Подобрения в трайния клиничен отговор (47%, 43%, 16%), оздравяване на лигавицата (42%, 48%, 8%), трайна клинична ремисия (21%, 13%, 3%) и клинична ремисия без кортикостероиди (23%, 32%, 4%) са наблюдавани в популацията без

отговор на предходна терапия с TNF $\alpha$  антагонисти, лекувана съответно с ведолизумаб на всеки 8 седмици, ведолизумаб на всеки 4 седмици и плацебо.

Пациенти, които не са показали отговор на седмица 6, са останали в проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. Клиничен отговор, използвайки частичните скорове по Mayo, е постигнат на седмица 10 и седмица 14 при по-големи проценти пациенти на ведолизумаб (съответно 32% и 39%), в сравнение с пациентите на плацебо (съответно 15% и 21%).

Качеството на живот, свързано със здравето (Health-related quality of life, HRQOL) е оценено чрез Въпросника за възпалителни заболявания на дебелото черво (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), специфичен за заболяването инструмент, и SF-36 и EQ-5D, които са общи инструменти за измерване. Експлораторният анализ показва, че са наблюдавани клинично значими подобрения за групите на ведолизумаб и подобренията са значително по-големи в сравнение с групата на плацебо на седмица 6 и седмица 52 при скоровете по EQ-5D и EQ-5D VAS, всички подскали на IBDQ (чревни симптоми, системна функция, емоционална функция и социална функция), и всички подскали на SF-36, включително Обобщение на физикалните елементи (Physical Component Summary, PCS) и Обобщение на психичните компоненти (Mental Component Summary, MCS).

#### Продължение на проучването

Пациенти, които са загубили отговор към ведолизумаб, когато са били лекувани на всеки 8 седмици, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 25% от пациентите на седмица 28 и седмица 52.

Пациенти, които са постигнали клиничен отговор след прием на ведолизумаб на седмица 0 и 2 и след това са били рандомизирани на плацебо (за 6 до 52 седмици) и са загубили отговор, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 45% от пациентите до 28 седмици, и при 36% от пациентите – до 52 седмици.

В това открито продължение на проучването, ползите от лечението с ведолизумаб, оценени въз основа на частичния скор по Mayo, клинична ремисия и клиничен отговор, са били показани до 196 седмици.

#### *Болест на Crohn*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб интравенозно за лечение на възрастни пациенти с болест на Crohn с умерена до тежка степен (Индекс за активност на болестта на Crohn [CDAI] 220 до 450) са оценявани в 2 проучвания (GEMINI 2 и 3). Включените пациенти не са имали резултат от най-малко едно конвенционално лечение, включително кортикостероиди, имуномодулатори, и/или антагонисти на TNF $\alpha$  (включително първични не-респондери). Съпътстващо лечение със постоянни дози перорални кортикостероиди, имуномодулатори и антибиотици е било разрешено.

Проучването GEMINI 2 е било рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо крайните точки за ефикасност на седмица 6 и седмица 52. Пациентите (n = 368) са били рандомизирани по двойносляп начин (3:2), за получаване на 2 дози ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмица 0 и седмица 2. Двете основни крайни точки са били процентът пациенти в клинична ремисия (определено като оценка по CDAI  $\leq$  150 точки) на седмица 6 и процентът пациенти с усилен клиничен отговор (определено като  $\geq$  100-точково намаление на оценката по CDAI от изходно ниво) на седмица 6 (вж. Таблица 4).

GEMINI 2 е включвало 2 кохорти пациенти, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2: пациентите от кохорта 1 са били рандомизирани да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо по двойно-заслепен начин, а пациентите от кохорта 2 са лекувани с открит

ведолизумаб 300 mg. За оценяване на ефикасността на седмица 52, 461 пациенти от кохорта 1 и 2, които са били лекувани с ведолизумаб и са постигнали клиничен отговор (определен като  $\geq 70$ -точково намаление на оценката по CDAI от изходно ниво) в седмица 6, са рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1:1) за една от следните схеми, започващи на седмица 6: ведолизумаб 300 mg на всеки 8 седмици, ведолизумаб 300 mg на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици. За пациенти, показващи клиничен отговор на седмица 6, е било необходимо да започнат кортикостероиди в намаляваща доза. Първичната крайна точка е процентът пациенти на клинична ремисия в седмица 52 (вж. Таблица 5).

Проучването GEMINI 3 е второ рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което е оценило ефикасността на седмица 6 и седмица 10 в подгрупата пациенти, определени като нямащи отговор на най-малко 1 конвенционална терапия и нямащи отговор на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти (включително първични не-респондери), както и цялостната популация, която е включвала и пациенти без отговор на най-малко 1 конвенционална терапия и които не са били подлагани на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти. Пациентите ( $n = 416$ ), които са включвали приблизително 75% от пациентите без отговор на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти, са били рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1) да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмици 0, 2 и 6. Първичната крайна точка е била процентът пациенти в клинична ремисия на седмица 6 в подпопулацията без отговор на TNF $\alpha$  антагонисти. Както беше отбелязано в Таблица 4, въпреки че първичната крайна точка не е постигната, експлораторните анализи показват, че са наблюдавани клинично значими резултати.

**Таблица 4. Резултати за ефикасност за проучванията GEMINI 2 и 3 на седмица 6 и седмица 10**

| Крайна точка на изпитването                                                | Плацебо        | Ведолизумаб IV |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Проучване GEMINI 2</b>                                                  |                |                |
| Клинична ремисия, седмица 6                                                |                |                |
| Общо                                                                       | 7% (n = 148)   | 15%* (n = 220) |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)                             | 4% (n = 70)    | 11% (n = 105)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 9% (n = 76)    | 17% (n = 109)  |
| Усилен клиничен отговор, седмица 6                                         |                |                |
| Общо                                                                       | 26% (n = 148)  | 31%† (n = 220) |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)                             | 23% (n = 70)   | 24% (n = 105)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 30% (n = 76)   | 42% (n = 109)  |
| Промяна на серумен CRP от изходно ниво до седмица 6, медиана ( $\mu$ g/ml) |                |                |
| Общо‡                                                                      | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220) |
| <b>Проучване GEMINI 3</b>                                                  |                |                |
| Клинична ремисия, седмица 6                                                |                |                |
| Общо‡                                                                      | 12% (n = 207)  | 19% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶                            | 12% (n = 157)  | 15%§ (n = 158) |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 12% (n = 50)   | 31% (n = 51)   |
| Клинична ремисия, седмица 10                                               |                |                |
| Общо                                                                       | 13% (n = 207)  | 29% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶‡                           | 12% (n = 157)  | 27% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 16% (n = 50)   | 35% (n = 51)   |
| Продължителна клинична ремисия#¶                                           |                |                |
| Общо                                                                       | 8% (n = 207)   | 15% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶‡                           | 8% (n = 157)   | 12% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 8% (n = 50)    | 26% (n = 51)   |
| Усилен клиничен отговор, седмица 6                                         |                |                |
| Общо^                                                                      | 23% (n = 207)  | 39% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)‡                            | 22% (n = 157)  | 39% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)^                         | 24% (n = 50)   | 39% (n = 51)   |

\*p < 0,05

†не е статистически значимо

‡вторичните крайни точки трябва да се разглеждат като експлораторни от предварително определената процедура на статистическо тестване

§няма статистическа значимост, поради това другите крайни точки не са били статистически тествани

¶n = 157 за плацебо и n = 158 за ведолизумаб

#Продължителна клинична ремисия: клинична ремисия на седмици 6 и 10

^Изследователска крайна точка

**Таблица 5. Резултати за ефикасност за GEMINI 2 на седмица 52**

|                                                      | Плацебо<br>n = 153* | Ведолизумаб IV<br>на всеки 8 седмици<br>n = 154 | Ведолизумаб IV<br>на всеки 4 седмици<br>n = 154 |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                                     | 22%                 | 39% <sup>†</sup>                                | 36% <sup>‡</sup>                                |
| Усилен клиничен отговор                              | 30%                 | 44% <sup>‡</sup>                                | 45% <sup>‡</sup>                                |
| Клинична ремисия без<br>кортикостероиди <sup>§</sup> | 16%                 | 32% <sup>‡</sup>                                | 29% <sup>‡</sup>                                |
| Трайна клинична ремисия <sup>¶</sup>                 | 14%                 | 21%                                             | 16%                                             |

\*Групата с плацебо включва пациентите, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2, и са били рандомизирани да получават плацебо от седмица 6 до седмица 52.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, които са преустановили кортикостероидите от седмица 6 и са били в клинична ремисия в седмица 52. Броят на пациентите е бил n = 82 за плацебо, n = 82 за ведолизумаб на всеки 8 седмици, и n = 80 за ведолизумаб на всеки 4 седмици

<sup>¶</sup>Трайна клинична ремисия: клинична ремисия ≥ 80% от визитите по проучването, включително последната визита (седмица 52)

Експлораторните анализи са проучили ефектите на едновременно прилаганите кортикостероиди и имуномодулатори върху индуцирането на ремисия с ведолизумаб. Комбинираното лечение, най-вече с едновременно прилагани кортикостероиди, се е оказало по-ефективно за индуциране на ремисия при болестта на Crohn, отколкото приложението на ведолизумаб самостоятелно или с едновременно прилагани имуномодулатори, което е показало по-малка разлика от плацебо при честотата на постигане на ремисия. Честотата на клиничната ремисия в GEMINI 2 в седмица 6 е била 10% (разлика от плацебо 2%, 95% ДИ: -6, 10), когато е прилагано без кортикостероиди, в сравнение с 20% (разлика от плацебо 14%, 95% ДИ: -1, 29), когато е прилагано едновременно с кортикостероиди. В проучването GEMINI 3, в седмици 6 и 10 съответните честоти на клинична ремисия са били 18% (разлика от плацебо 3%, 95% ДИ: -7, 13) и 22% (разлика от плацебо 8%, 95% ДИ: -3, 19), когато е прилагано без кортикостероиди, в сравнение с 20% (разлика от плацебо 11%, 95% ДИ: 2, 20) и 35% (разлика от плацебо 23%, 95% ДИ: 12, 33) съответно, когато е прилагано едновременно с кортикостероиди. Тези действия са били наблюдавани независимо от това дали са били съвместно прилагани и имуномодулатори или не.

Експлораторните анализи предоставят допълнителни данни за ключови подпопулации, които са проучвани. В GEMINI 2 приблизително половината от пациентите са били без отговор на предходна терапия с TNFα антагонисти. Сред тези пациенти, 28% получаващи ведолизумаб на всеки 8 седмици, 27% получаващи ведолизумаб на всеки 4 седмици и 13% получаващи плацебо, са постигнали клинична ремисия на седмица 52. Усилен клиничен отговор е постигнат съответно при 29%, 38%, 21%, а клинична ремисия без кортикостероиди е постигната съответно при 24%, 16%, 0%.

Пациенти, които не са показали отговор в седмица 6 на GEMINI 2, са останали в проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. Усилен клиничен отговор е бил наблюдаван на седмица 10 и седмица 14 за по-големи проценти пациенти на ведолизумаб - съответно 16% и 22%, в сравнение с пациентите на плацебо – съответно 7% и 12%. Не е имало клинично значима разлика в клиничната ремисия между терапевтичните групи в тези времеви точки. Анализите на клиничната ремисия на седмица 52 при пациенти, които са били не-респондери на седмица 6, но са постигнали отговор на седмица 10 или седмица 14, показват, че пациенти, които са CD не-респондери, имат полза от една доза ведолизумаб на седмица 10.

Експлораторен анализ е показал, че са наблюдавани клинично значими подобрения за групите на ведолизумаб на всеки 4 седмици и на всеки 8 седмици в GEMINI 2 и подобренията са значително по големи, отколкото при групата на плацебо от изходното ниво до седмица 52,

според скорвете по EQ-5D и EQ-5D VAS, общата оценка по IBDQ и подskalите по IBDQ за чревни симптоми и системна функция.

#### Продължение на проучването

Пациенти, които са загубили отговор на ведолизумаб, когато са били лекувани на всеки 8 седмици в GEMINI 2, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 23% от пациентите на седмица 28 и при 32% от пациентите на седмица 52.

Пациенти, които са постигнали клиничен отговор след прием на ведолизумаб на седмица 0 и 2 и след това са били рандомизирани на плацебо (за 6 до 52 седмици) и са загубили отговор, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 46% от пациентите до 28 седмици, и при 41% от пациентите – до 52 седмици.

В това открито продължение на проучването са наблюдавани клиничната ремисия и клиничния отговор при пациенти за период до 196 седмици.

#### Паучит

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб, прилаган интравенозно за лечение на възрастни пациенти с хроничен паучит са демонстрирани в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността на седмица 14 и седмица 34 (EARNEST). Включените в проучването пациенти са били подложени на проктоколектомия и образуване на ендоректална илеална торбичка с анастомоза на тънко черво с анус (ileal pouch anal anastomosis, IPAA) във връзка с улцерозен колит най-малко една година преди рандомизацията и са развили активен хроничен паучит (определен като зависим от антибиотици (рецидивиращ) или рефрактерен на антибиотици, с модифициран индекс на активността на заболяването паучит (modified Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI)  $\geq 5$  на изходното ниво и ендоскопски субскор  $\geq 2$ ). Всички пациенти са получавали съпътстващо антибиотично лечение с ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно от началото на лечението до седмица 4. Пациентите са получавали допълнителни курсове на лечение с антибиотици по време на проучването, ако е било необходимо, включително при обостряне на заболяването паучит.

Пациентите (102 на брой) са рандомизирани (1:1) да получават или ведолизумаб 300 mg интравенозно или плацебо интравенозно на седмица 0, 2 и 6 и на всеки 8 седмици след това до седмица 30. Първичната крайна точка е клинична ремисия (дефинирана като скор по mPDAI  $< 5$  и намаляване на общия скор по mPDAI  $\geq 2$  точки от изходното ниво) на седмица 14. В Таблица 6 са показани резултатите за първичните и вторичните крайни точки на седмица 14, а в Таблица 7 са показани резултатите за вторичните крайни точки на седмица 34.

**Таблица 6. Резултати за ефикасност от EARNEST на седмица 14**

| Крайна точка                  | Плацебо<br>n = 51 | Ведолизумаб<br>интравенозно<br>n = 51 | Разлика<br>ведолизумаб – плацебо (95%<br>ДИ)<br>[процентни точки] |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Клинична ремисия*             | 9,8%              | 31,4% <sup>†</sup>                    | 21,6 (4,9; 37,5)                                                  |
| Ремисия по PDAI <sup>‡</sup>  | 9,8%              | 35,3%                                 | 25,5 (8,0; 41,4)                                                  |
| Клиничен отговор <sup>§</sup> | 33,3%             | 62,7%                                 | 29,4 (8,0; 47,6)                                                  |

\*Клинична ремисия се дефинира като скор по mPDAI < 5 и намаляване на общия скор по mPDAI с ≥ 2 точки от изходното ниво.

<sup>†</sup>p < 0.05

<sup>‡</sup>Ремисия по PDAI се дефинира като скор по PDAI < 7 и намаляване на скор по PDAI с ≥ 3 точки от изходното ниво.

<sup>§</sup>Клиничен отговор се дефинира като намаляване на скор по mPDAI с ≥ 2 точки от изходното ниво

**Таблица 7. Резултати за ефикасност от EARNEST на седмица 34**

| Крайна точка                  | Плацебо<br>n = 51 | Ведолизумаб<br>интравенозно<br>n = 51 | Разлика<br>ведолизумаб – плацебо (95%<br>ДИ)<br>[процентни точки] |
|-------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Клинична ремисия*             | 17,6%             | 35,3%                                 | 17,6 (0,3; 35,1)                                                  |
| Ремисия по PDAI <sup>‡</sup>  | 17,6%             | 37,3%                                 | 19,6 (1,9; 37,0)                                                  |
| Клиничен отговор <sup>§</sup> | 29,4%             | 51,0%                                 | 21,6 (1,9; 39,8)                                                  |

\*Клинична ремисия се дефинира като скор по mPDAI < 5 и намаляване на общия скор по mPDAI с ≥ 2 точки от изходното ниво.

<sup>‡</sup>Ремисия по PDAI се дефинира като скор по PDAI < 7 и намаляване на скор по PDAI с ≥ 3 точки от изходното ниво.

<sup>§</sup>Клиничен отговор се дефинира като намаляване на скор по mPDAI с ≥ 2 точки от изходното ниво

Приблизително две трети от пациентите са получавали предходна (за улцерозен колит или паучит) терапия с TNFα антагонисти (33 в групата на лечение с ведолизумаб и 31 в групата на плацебо). Сред тези пациенти 33,3% в групата на ведолизумаб са постигнали клинична ремисия на седмица 14 в сравнение с 9,7% в групата на плацебо.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ведолизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация с улцерозен колит, болест на Crohn и паучит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката при единична доза или многократно прилагане на ведолизумаб е проучена при здрави участници и при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn умерена до тежка степен. Фармакокинетиката на ведолизумаб не е проучвана при пациенти с паучит, но се очаква да бъде подобна на тази при пациенти с умерено до тежко активен улцерозен колит или болест на Crohn.

При пациенти, на които е прилаган ведолизумаб 300 mg под формата на 30-минутна интравенозна инфузия на седмици 0 и 2, средните серумни концентрации в седмица 6 са били 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) при улцерозен колит и 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) при болест на Crohn. При проучвания с ведолизумаб интравенозно, започвайки от седмица 6, пациентите са получавали интравенозно ведолизумаб 300 mg на всеки 8 или на всеки 4 седмици. При пациенти с улцерозен колит средните серумни концентрации в стационарно състояние са били съответно 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) и 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). При пациенти с болест на Crohn, средните серумни концентрации в стационарно състояние са били съответно 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) и 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).

### Разпределение

Популационните фармакокинетични анализи показват, че обемът на разпределение на ведолизумаб е приблизително 5 литра. Не е оценявано свързването на ведолизумаб с плазмените протеини. Ведолизумаб е терапевтично моноклонално антитяло и не се очаква да се свързва с плазмените протеини.

Ведолизумаб не преминава през кръвно-мозъчната бариера след интравенозно приложение. Ведолизумаб 450 mg, приложен интравенозно, не е бил открит в гръбначномозъчната течност на здрави участници.

### Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи въз основа на данни от интравенозно и подкожно приложение показват, че клирънсът на ведолизумаб е приблизително 0,162 l/ден (чрез линеен път на елиминиране) и серумният полуживот е 26 дни. Точният път на елиминиране на ведолизумаб не е известен. Популационните фармакокинетични анализи предполагат, че фактори като нисък албумин, по-голямо телесно тегло и предходно лечение с анти-TNF лекарства могат да увеличат клирънса на ведолизумаб, но техният ефект не се счита за клинично значим.

### Линейност

Ведолизумаб показва линейна фармакокинетика при серумни концентрации, по-високи от 1 µg/ml.

### Специални популации

Възрастта не оказва влияние върху клирънса на ведолизумаб при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn, въз основа на популационните фармакокинетични анализи. Не се очаква възрастта да повлияе на клирънса на ведолизумаб при пациенти с паучит. Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефектите на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ведолизумаб.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Дългосрочни проучвания при животни с ведолизумаб за оценка на неговия карциногенен потенциал не са провеждани, защото фармакологични модели за отговор на моноклонални антитела не съществуват. При видове с фармакологичен отговор (дългопашати макаци), не е имало данни за клетъчна хиперплазия или системна имуномодулация, която потенциално може да бъде свързана с онкогенеза при 13- и 26-седмични токсикологични проучвания. Освен това,

не са открити ефекти на ведолизумаб върху скоростта на пролиферация или цитотоксичността на линия от човешки туморни клетки, експресиращи  $\alpha_4\beta_7$  интегрин *in vitro*.

Не са провеждани специфични проучвания за фертилитет с ведолизумаб при животни. Не може да се направи окончателен извод за мъжките репродуктивни органи при дългопашати макаци в проучването за токсичност при многократно прилагане. Имайки предвид липсата на свързване на ведолизумаб с мъжките репродуктивни тъкани при маймуни и хора, и незасегнатия мъжки фертилитет, наблюдаван при мишки с елиминиран  $\beta_7$  интегрин, не се очаква ведолизумаб да окаже влияние върху мъжкия фертилитет.

Приложението на ведолизумаб при бременни маймуни макар крабоед през по-голямата част от бременността не е дало доказателства за тератогенност или ефекти върху пренаталното или постнатално развитие при кърмачета на възраст до 6 месеца. Ниските нива ( $< 300 \mu\text{g/l}$ ) на ведолизумаб са били забелязани на ден 28 след раждането, в млякото на 3 от 11 дългопашати макацид, третирани с дози ведолизумаб  $100 \text{ mg/kg}$  на всеки 2 седмици и при нито едно от животните, получавали  $10 \text{ mg/kg}$ .

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин  
L-хистидинов монохидрохлорид  
L-аргининов хидрохлорид  
Захароза  
Полисорбат 80 (E 433)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Доказана е стабилност при употреба на реконституирания разтвор във флакона до 8 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ .

Доказана е стабилност при употреба на разредения разтвор в натриев хлорид  $9 \text{ mg/ml}$  (0,9%) инжекционен разтвор в инфузионен сак до 12 часа при  $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$  или до 24 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ .

Комбинираната стабилност по време на употреба на ведолизумаб във флакона и инфузионния сак с натриев хлорид  $9 \text{ mg/ml}$  (0,9%) инжекционен разтвор е общо 12 часа при  $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$  или 24 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ . 24-часовият период може да включва до 8 часа при  $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$  за реконституиран разтвор във флакона и до 12 часа при  $20^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$  за разреден разтвор в инфузионния сак, но инфузионният сак трябва да се съхранява в хладилник ( $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ ) за остатъка от 24-часовия период.

Не замразявайте реконституирания разтвор във флакона или разредения разтвор в инфузионния сак.

|                                                                      | Условие на съхранение      |                              |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                                                                      | Хладилник<br>(2 °C – 8 °C) | 20 °C – 25 °C                |
| Реконституиран разтвор във флакона                                   | 8 часа                     | Не съхранявайте <sup>1</sup> |
| Разреден разтвор в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор | 24 Часа <sup>2,3</sup>     | 12 часа <sup>2</sup>         |

<sup>1</sup> За разтваряне са разрешени до 30 минути

<sup>2</sup> Това време предполага, че реконституираният разтвор незабавно се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и се съхранява само в инфузионния сак. Времето, за което реконституираният разтвор се държи във флакона, трябва да се извади от времето, за което разтворът може да се съхранява в инфузионния сак.

<sup>3</sup> Този период може да включва до 12 часа при 20 °C – 25 °C.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон от стъкло тип 1 (20 ml), снабден с гумена запушалка и алуминиева обкатка, защитена с пластмасово капаче.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

##### Инструкции за приготвяне и инфузия

1. Използвайте асептична техника, когато пригответе Entyvio разтвор за интравенозна инфузия.
2. Свалете отчупващото се капаче от флакона и почистете с тампон, напоен със спирт. Разтворете ведолизумаб с 4,8 ml стерилна вода за инжекции на стайна температура (20 °C – 25 °C), като използвате спринцовка с игла 21 – 25 G.
3. Вкарайте иглата във флакона през центъра на запушалката и насочете потока на течността към стената на флакона, за да избегнете прекомерно образуване на пяна.
4. Внимателно разклатете флакона за най-малко 15 секунди. Не разклащайте или обръщайте енергично.
5. Оставете флакона в покой до 20 минути на стайна температура (20 °C – 25 °C), за да може да се разтвори и пяната да се утаи; флаконът може да се разклаща и реконституирането да се проверява през това време. Ако не бъде напълно разтворен след 20 минути, оставете още 10 минути за разтваряне.
6. Огледайте приготвения разтвор за видими частици и промяна в цвета преди реконституиране. Разтворът трябва да бъде прозрачен или опалесцентен, безцветен до бледожълт и да не съдържа видими частици. Приготвен разтвор с нехарактерен цвят или с частици не трябва да се прилага.
7. След разтваряне, внимателно обърнете флакона 3 пъти.
8. Незабавно изтеглете 5 ml (300 mg) от разтворения Entyvio, като използвате спринцовка с игла 21 – 25 G.
9. Добавете 5 ml (300 mg) от разтворения Entyvio към 250 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и внимателно смесете съдържанието на инфузионния сак (не е необходимо от сака с инфузионен разтвор да се изтегля 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди добавянето на Entyvio). Не прибавяйте други лекарствени продукти към приготвения инфузионен разтвор или в

набора за интравенозна инфузия. Приложете инфузионния разтвор за 30 минути (вж. точка 4.2).

След като се реконституира, инфузионният разтвор трябва да се използва възможно най-скоро.

Да не се съхранява никаква неизползвана част от реконституирания разтвор или инфузионния разтвор за повторна употреба.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Дания  
medinfoEMA@takeda.com

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 май 2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 декември 2018 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 108 mg ведолизумаб в 0,68 ml.

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 108 mg ведолизумаб в 0,68 ml.

Ведолизумаб е хуманизирано IgG<sub>1</sub> моноклонално антитяло, което се произвежда от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всяка Entyvio 108 mg предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка съдържа 1,48 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до жълт разтвор с pH  $6,5 \pm 0,3$  и осмолалитет 315-430 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Улцерозен колит

Entyvio е показан за лечение на възрастни пациенти с активен улцерозен колит в умерена до тежка степен, които са отговорили неадекватно, не са отговорили, или са имали непоносимост към конвенционална терапия или към антагонист на тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF $\alpha$ ).

Болест на Crohn

Entyvio е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са имали недостатъчен отговор при, загубили са отговор към, или са имали непоносимост към конвенционална терапия или към антагонист на тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF $\alpha$ ).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и следи от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на улцерозен колит или болест на Crohn (вж. точка 4.4). На пациентите трябва да се предоставя листовката.

## Дозировка

### *Улцерозен колит и болест на Crohn*

Препоръчителната схема на прилагане на ведолизумаб подкожно като поддържащо лечение, след поне 2 интравенозни инфузии, е 108 mg, прилагани чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 2 седмици. Първата подкожна доза трябва да се прилага вместо следващата планирана интравенозна доза и на всеки 2 седмици след това.

За схемата на интравенозно прилагане на доза вижте точка 4.2 на КХП на Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Липсват достатъчно данни, за да се определи дали има полза от увеличаване на честотата на прилагане при пациенти, при които се наблюдава намаляване на отговора при поддържащо лечение с ведолизумаб подкожно.

Няма данни за преход на пациенти от ведолизумаб подкожно към ведолизумаб интравенозно по време на поддържащото лечение.

При пациенти, които са отговорили на лечение с ведолизумаб, кортикостероидите могат да се намалят и/или да се преустановят в съответствие със стандартното лечение.

### Подновяване на лечение и пропусната(и) доза(и)

Ако лечението с ведолизумаб подкожно е прекъснато или ако пациентът пропусне планирана(и) доза(и) на ведолизумаб подкожно, пациентът трябва да бъде посъветван да инжектира следващата подкожна доза възможно най-скоро и на всеки 2 седмици след това.

Периодът на прекъсване на лечение в клинични проучвания е бил до 46 седмици. Ефикасността е постигната отново без видимо увеличаване на нежеланите реакции или реакции, свързани с мястото на инжектиране, след повторно започване на лечението с ведолизумаб подкожно (вж. точка 4.8).

## Специални популации

### *Старческа възраст*

Не се налагат корекции на дозата при пациенти в старческа възраст. Популационните фармакокинетични анализи не показва ефект във връзка с възрастта (вж. точка 5.2).

### *Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане*

Ведолизумаб не е проучван в тези пациентски популации. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ведолизумаб при деца на възраст от 0 до 17 години не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

Entyvio инжекционен разтвор (в предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка) е само за подкожна инжекция.

След подходящо обучение за правилна подкожна инжекционна техника, пациент или болногледач може да инжектира ведолизумаб подкожно, ако техният лекар прецени, че е

подходящо. Изчерпателни инструкции за приложение с предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка са дадени в съответната листовка.

За допълнителни указания относно приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции като туберкулоза (ТБ), сепсис, цитомегаловирус, листериоза и опортюнистични инфекции като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### Реакции на свръхчувствителност

В клинични проучвания има съобщения за реакции на свръхчувствителност, като повечето от тях са с лека до умерена тежест (вж. точка 4.8).

Ако възникне анафилактична реакция или друга тежка реакция, приложението на ведолизумаб трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.3).

##### Инфекции

Ведолизумаб е чревно-селективен интегринов антагонист без идентифицирана системна имуносупресивна активност (вж. точка 5.1).

Лекарите трябва да са запознати с потенциално повишения риск от опортюнистични инфекции или инфекции, за които червата са защитна бариера (вж. точка 4.8). Лечението не трябва да се започва при пациенти с активни тежки инфекции, докато те не бъдат контролирани, и лекарите трябва да имат предвид да не прилагат лечение при пациенти, които развиват тежка инфекция, докато са на продължително лечение с ведолизумаб. Повишено внимание е необходимо, когато се обмисля употреба на ведолизумаб при пациенти с контролирана хронична тежка инфекция или с анамнеза за рецидивиращи тежки инфекции. Пациентите трябва да се следят отблизо за инфекции преди, по време на и след лечение.

Ведолизумаб е противопоказан при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Преди започване на лечение с ведолизумаб, пациентите трябва да бъдат скринирани за туберкулоза в съответствие с местната практика. Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да се започне подходящо лечение с антитуберкулозни медикаменти в съответствие с локалните препоръки, преди започване на ведолизумаб. При пациенти с диагностицирана ТБ по време е на терапия с ведолизумаб, терапията с ведолизумаб трябва да се преустанови, докато ТБ инфекцията бъде овладяна.

Някои интегринови антагонисти и някои системни имуносупресивни средства са свързани с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), която е рядка и често с летален изход опортюнистична инфекция, причинена от вируса на John Cunningham (JC). Чрез свързване към  $\alpha\beta_7$  интегрин, експресиран върху лимфоцитите, мигриращи към червата, ведолизумаб осъществява имуносупресивен ефект, специфичен за червата. Въпреки че не е забелязан

системен имуносупресивен ефект при здрави лица, не са известни ефектите върху системната функция на имунната система при пациенти с възпалителни заболявания на червата.

Медицинските специалисти трябва да наблюдават пациентите на лечение с ведолизумаб за всякакви нововъзникващи или влошаващи се неврологични признаци и симптоми и да обмислят насочване на пациентите към невролог при възникването им. Ако има съмнение за ПМЛ, лечението с ведолизумаб трябва да не се прилага; ако бъде потвърдено, лечението трябва да се преустанови трайно.

#### Злокачествени заболявания

Рискът от злокачествени заболявания е повишен при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn. Имуномодулиращите лекарствени препарати могат да повишат риска от злокачествено заболяване.

#### Предшестваща и едновременна употреба на биологични продукти

Липсват данни от клинични проучвания с ведолизумаб за пациенти, лекувани по-рано с натализумаб или ритуксимаб. Употребата на ведолизумаб при тези пациенти трябва да се обмисли с повишено внимание.

Пациенти с предварителна експозиция на натализумаб обикновено трябва да изчакат най-малко 12 седмици преди започване на терапия с ведолизумаб, освен ако клиничното състояние на пациента не налага друго.

Липсват данни от клинични проучвания за едновременна употреба на ведолизумаб с биологични имуносупресивни средства. Затова не се препоръчва употребата на ведолизумаб при такива пациенти.

#### Живи и перорални ваксини

В плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци, еднократна доза от 750 mg ведолизумаб не понижава честотата на развитие на защитен имунитет към вируса на хепатит В при лица, които са ваксинирани интрамускулно с 3 дози рекомбинантен повърхностен антиген на хепатит В. Лицата с експозиция на ведолизумаб са имали по-ниска честота на сероконверсия след получаване на убита перорална ваксина срещу холера. Влиянието на други перорални и назални ваксини е неизвестно. Преди започване на терапия с ведолизумаб е препоръчително при всички пациенти да се приложат всички имунизации в съответствие с актуалните указания за имунизирание. Пациентите, получаващи лечение с ведолизумаб, могат да продължат да получават неживи ваксини. Липсват данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи ведолизумаб. Приложението на ваксина за грип трябва да бъде чрез инжектиране съгласно с рутинната клинична практика. Други живи ваксини могат да се прилагат едновременно с ведолизумаб само ако ползите надхвърлят рисковете.

#### Индуциране на ремисия при болест на Crohn

Индуцирането на ремисия при болест на Crohn може да отнеме до 14 седмици при някои пациенти. Причините за това не са напълно известни и вероятно са свързани с механизма на действие. Това трябва да се вземе предвид, особено при пациенти с тежко активно заболяване на изходно ниво, които не са били лекувани преди това с антагонисти на TNFα (вж. също точка 5.1).

Експлораторни анализи на подгрупата от клиничните изпитвания при болест на Crohn предполагат, че ведолизумаб, прилаган при пациенти без едновременно лечение с кортикостероиди, може да е по-малко ефективен за индуцирането на ремисия при болестта на Crohn, отколкото при пациентите, които вече получават едновременно лечение с кортикостероиди (независимо от едновременната употреба имуномодулатори; вж. точка 5.1).

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 1,48 mg полисорбат 80 във всяка Entyvio 108 mg предварително напълнена писалка или предварително напълнена спринцовка.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Ведолизумаб е проучван при възрастни пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn при едновременно приложение на кортикостероиди, имуномодулатори (азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат), и аminosалицилати. Популационните фармакокинетични анализи показват, че едновременното приложение на такива средства няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ведолизумаб. Ефектът на ведолизумаб върху фармакокинетиката на често едновременно прилагани лекарствени продукти не е проучван.

### Ваксинации

Живите ваксини, по-специално живите перорални ваксини, трябва да се използват с повишено внимание едновременно с ведолизумаб (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за предпазване от забременяване и да продължат да я използват най-малко 18 седмици след последното приложение.

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на ведолизумаб при бременни жени.

В малко проспективно наблюдателно проучване честотата на големите вродени дефекти е 7,4% при 99 жени с улцерозен колит или болест на Crohn, лекувани с ведолизумаб, и 5,6% при 76 жени с улцерозен колит или болест на Crohn, лекувани с други биологични средства (коригиран относителен риск (RR) 1,07, 95% доверителен интервал (CI): 0,33, 3,52).

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на ведолизумаб по време на бременност, освен ако ползите ясно надвишават всеки потенциален риск както за майката, така и за плода.

### Кърмене

Ведолизумаб е открит в кърмата. Ефектът на ведолизумаб при кърмачета и ефектите върху производството на мляко не са известни. В проучване за кърмене само с мляко, оценяващо концентрацията на ведолизумаб в кърмата на кърмещи жени с активен улцерозен колит или болест на Crohn, получаващи ведолизумаб, концентрацията на ведолизумаб в кърмата е

приблизително 0,4% до 2,2% от серумната концентрация на майката, получена от исторически проучвания на ведолизумаб. Приблизителната средна дневна доза ведолизумаб, погълната от бебето, е 0,02 mg/kg/ден, което е приблизително 21% от средната дневна доза на майката, коригирана на база на телесното тегло.

Употребата на ведолизумаб при кърмачки трябва да отчита ползата от терапията за майката и потенциалните рискове за кърмачето.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефектите на ведолизумаб върху фертилитета при хората. Ефектите върху фертилитета при мъже и жени не са оценявани официално в проучвания с животни (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ведолизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини, тъй като има съобщения за замаяност при малък брой пациенти.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, грип и синусит), главоболие, гадене, пирексия, умора, кашлица, артралгия.

Не са наблюдавани клинично значими разлики в общия профил на безопасност и в нежеланите реакции при пациенти, получаващи ведолизумаб подкожно, в сравнение с профила на безопасност, наблюдаван при клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно, с изключение на реакциите на мястото на инжектиране (при подкожно приложение).

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Следният списък на нежеланите реакции се основава на клинични проучвания и постмаркетингов опит и е показан по системно-органи класове. В рамките на системно-органи класове нежеланите лекарствени реакции са изброени в следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта им.

**Таблица 1. Нежелани реакции**

| Системо-органен клас                                            | Честота              | Нежелани реакции                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                                           | Много чести          | Назофарингит                                                                                                                                                                      |
|                                                                 | Чести                | Пневмония,<br>Инфекция с <i>Clostridium difficile</i> ,<br>Бронхит,<br>Гастроентерит,<br>Инфекция на горните дихателни пътища,<br>Грип,<br>Синузит,<br>Фарингит,<br>Херпес зостер |
|                                                                 | Нечести              | Инфекция на дихателните пътища,<br>Вулво-вагинална кандидоза,<br>Орална кандидоза                                                                                                 |
| Нарушения на имунната система                                   | Много редки          | Анафилактична реакция,<br>Анафилактичен шок                                                                                                                                       |
| Нарушения на нервната система                                   | Много чести          | Главоболие                                                                                                                                                                        |
|                                                                 | Чести                | Парестезии                                                                                                                                                                        |
| Нарушения на очите                                              | Нечести              | Замъглено зрение                                                                                                                                                                  |
| Съдови нарушения                                                | Чести                | Хипертония                                                                                                                                                                        |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Чести                | Орофарингеална болка,<br>Назална конгестия,<br>Кашлица                                                                                                                            |
|                                                                 | С неизвестна честота | Интерстициална белодробна болест                                                                                                                                                  |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Чести                | Анален абсцес,<br>Анална фисура,<br>Гадене,<br>Диспепсия,<br>Констипация,<br>Подуване на корема,<br>Флатуленция,<br>Хемороиди                                                     |
| Хепатобилиарни нарушения                                        | Чести                | Повишени чернодробни ензими                                                                                                                                                       |
|                                                                 | Много редки          | Хепатит                                                                                                                                                                           |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Чести                | Обрив,<br>Пруритус,<br>Екзема,<br>Еритем,<br>Нощно изпотяване,<br>Акне                                                                                                            |
|                                                                 | Нечести              | Фоликулит                                                                                                                                                                         |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести          | Артралгия                                                                                                                                                                         |
|                                                                 | Чести                | Мускулни спазми,<br>Болка в гърба,<br>Мускулна слабост,<br>Болка в крайника                                                                                                       |
|                                                                 | Чести                | Пирексия,                                                                                                                                                                         |

| Системо-органен клас                             | Честота | Нежелани реакции                            |
|--------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |         | Умора,<br>Реакции на мястото на инжектиране |
|                                                  | Нечести | Втрисане<br>Усещане за студ                 |

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Реакции на мястото на инжектиране*

Реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, еритема или сърбеж) се съобщават при 5,1% от пациентите, получаващи ведолизумаб подкожно (обобщен анализ на безопасността). Нито една от тях не доведе до прекратяване на лечението, свързано с проучването, или промени в схемата на прилагане. Повечето реакции на мястото на инжектиране отзвучават в рамките на 1 – 4 дни. Няма съобщения за анафилаксия след подкожно приложение на ведолизумаб.

##### *Инфекции*

В контролираните проучвания GEMINI 1 и 2 с ведолизумаб интравенозно честотата на инфекциите е била 0,85 на пациент-година при пациентите, лекувани с ведолизумаб, и 0,70 на пациент-година при пациентите на плацебо. Инфекциите са включвали основно назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, синусит и инфекции на пикочните пътища. Повечето пациенти са продължили лечението с ведолизумаб след овладяване на инфекцията.

В контролираните проучвания GEMINI 1 и 2 с ведолизумаб интравенозно честотата на сериозните инфекции е била 0,07 на пациент-година при пациентите, лекувани с ведолизумаб, и 0,06 на пациент-година при пациентите на плацебо. С времето не е имало значително повишение на честотата на сериозните инфекции.

В контролирани и открити проучвания при възрастни пациенти на ведолизумаб интравенозно са съобщавани сериозни инфекции, включващи туберкулоза, сепсис (в някои случаи с фатален изход), сепсис, причинен от salmonella, listeria meningitis, и цитомегаловирусен колит.

В клинични проучвания с ведолизумаб подкожно честотата на инфекциите е 0,26 на пациентогодина при пациентите, лекувани с ведолизумаб. Най-честите инфекции са били назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит и грип.

В клинични проучвания с ведолизумаб подкожно честотата на сериозните инфекции е 0,02 на пациентогодина при пациентите, лекувани с ведолизумаб подкожно.

В клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно и подкожно честотата на инфекциите при пациентите, лекувани с ведолизумаб, с ИТМ 30 kg/m<sup>2</sup> и повече е била по-висока от тези с ИТМ 30 kg/m<sup>2</sup>.

В клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно и подкожно се съобщава за малко по-висока честота на сериозни инфекции при пациентите, лекувани с ведолизумаб, които са били изложени преди това на терапия с антагонисти на TNF $\alpha$  в сравнение с пациентите, които не са били лекувани преди това с антагонисти на TNF $\alpha$ .

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В клинични проучвания са прилагани интравенозно дози до 10 mg/kg (приблизително 2,5 пъти препоръчителната доза). Не е наблюдавана дозолимитираща токсичност в клинични проучвания.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG05.

#### Механизъм на действие

Ведолизумаб е биологичен чревно-селективен имуносупресор. Той представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично с  $\alpha_4\beta_7$  интегрин, който е преференциално експресиран по мигриращите към червата Т-хелперни лимфоцити. Чрез свързване с  $\alpha_4\beta_7$  на определени лимфоцити, ведолизумаб инхибира адхезията на тези клетки към мукозната адресин клетъчна адхезионна молекула-1 (MAdCAM-1), но не и съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 е експресирана основно върху чревните ендотелни клетки и играе критична роля в мигрирането на Т-лимфоцитите към тъканите в стомашно-чревния тракт. Ведолизумаб не се свързва с  $\alpha_4\beta_1$  и  $\alpha_4\beta_7$  интегрините, нито инхибира функцията им.

$\alpha_4\beta_7$  интегрин е експресиран върху малък подтип паметови Т-хелперни лимфоцити, които мигрират преференциално в стомашно-чревния тракт и причиняват възпаление, характерно за улцеративния колит и болестта на Crohn, които представляват хронични възпалителни имунологично медирирани заболявания на стомашно-чревния тракт. Ведолизумаб намалява стомашно-чревното възпаление при пациентите с улцерозен колит (УК) и болестта на Крон (БК). Инхибирането на взаимодействието на  $\alpha_4\beta_7$  с MAdCAM-1 чрез ведолизумаб предотвратява трансмиграцията на мигриращите към червата паметови Т-хелперни лимфоцити през съдовия ендотел в паренхимната тъкан при примати, които не са хора, и индуцира обратимо 3-кратно повишение на тези клетки в периферната кръв. Мишият прекурсор на ведолизумаб облекчава стомашно-чревното възпаление при памукоглави тамарини с колит, които са модел за улцерозен колит.

При здрави участницилица, пациенти с улцерозен колит или пациенти с болест на Crohn, ведолизумаб не повишава неутрофилите, базофилите, еозинофилите, В-хелперите и цитотоксичните Т-лимфоцити, общите паметови Т-хелперни лимфоцити, моноцитите или естествените клетки-убийци в периферната кръв, без да се наблюдава левкоцитоза.

Ведолизумаб не повлиява имунната защита и възпалението в централната нервна система при експериментален автоимунен енцефаломиелит при примати, които не са хора, модел за множествена склероза. Ведолизумаб не повлиява имунните отговори към антигени в дермата и мускулите (вж. точка 4.4). За разлика от това, ведолизумаб инхибира имунния отговор към стомашно-чревни антигени при здрави доброволци (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Антитела срещу ведолизумаб могат да се развият по време на лечението с ведолизумаб, повечето от които са неутрализиращи. Образоването на антитела срещу ведолизумаб се свързва с повишен клирънс на ведолизумаб и по-ниски степени на клинична ремисия.

## Фармакодинамични ефекти

При пациентите в клинични проучвания с ведолизумаб интравенозно в дози от 0,2 до 10 mg/kg се наблюдава > 95% насищане на  $\alpha\beta_7$  рецепторите на подтипове циркулиращи лимфоцити, участващи в чревната имунна защита.

Ведолизумаб не повлиява CD4 и CD8 преминаването в ЦНС, за което се съди по липсата на промяна в съотношението CD4/CD8 в гръбначномозъчната течност преди и след прилагане на ведолизумаб при здрави доброволци. Тези данни съответстват на изследванията при примати, които не са хора, при които не се откриват ефекти върху имунната защита на ЦНС.

## Клинична ефикасност и безопасност

### *Улцерозен колит – ведолизумаб за интравенозно приложение*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб интравенозно за лечение на възрастни пациенти с улцерозен колит умерена до тежка степен (скор по Mayo 6 до 12 с ендоскопски субскор  $\geq 2$ ) е демонстрирана в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване за оценка на крайните точки за ефикасност на седмица 6 и седмица 52 (GEMINI 1). Включените пациенти не са имали резултат от най-малко 1 конвенционално лечение, включително кортикостероиди, имуномодулатори, и/или антагониста на TNF $\alpha$  инфликсимаб (включително първични не-респондери). Едновременно лечение със установени дози на перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори е било разрешено.

За оценяване на крайните точки на седмица 6, 374 пациенти са рандомизирани по двойнослеп начин (3:2) да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмица 0 и седмица 2. Първичната крайна точка е бил процентът пациенти с клиничен отговор (дефиниран като намаляване на пълния скор по Mayo с  $\geq 3$  точки и  $\geq 30\%$  от изходния със съпътстващо намаление на субскора за ректално кървене с  $\geq 1$  точка или на абсолютния субскор за ректално кървене с  $\leq 1$  точка) на седмица 6. В Таблица 2 са показани резултатите от оценените първични и вторични крайни точки.

**Таблица 2. Резултати за ефикасност на седмица 6 на GEMINI 1**

| Крайна точка                           | Плацебо<br>n = 149 | Ведолизумаб<br>n = 225 |
|----------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Клиничен отговор                       | 26%                | 47%*                   |
| Клинична ремисия <sup>§</sup>          | 5%                 | 17% <sup>†</sup>       |
| Оздравяване на лигавицата <sup>¶</sup> | 25%                | 41% <sup>‡</sup>       |

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p  $\leq$  0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Клинична ремисия: пълнен скор по Mayo  $\leq 2$  точки и без отделен субскор > 1 точка

<sup>¶</sup>Оздравяване на лигавицата: ендоскопски субскор по Mayo  $\leq 1$  точка

Положителният ефект на ведолизумаб върху клиничния отговор, ремисията и оздравяването на лигавицата е наблюдаван при пациенти без предходна експозиция на TNF $\alpha$  антагонисти, както и при участници, които не са имали ефект от предходна терапия с TNF $\alpha$  антагонисти.

В GEMINI 1, 2 кохорти пациенти са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2: пациентите от кохорта 1 са били рандомизирани да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо по двойнозаслепен начин, а пациентите от кохорта 2 са лекувани с открит ведолизумаб 300 mg. За оценяване на ефикасността на седмица 52, 373 пациенти от кохорта 1 и 2, които са били лекувани с ведолизумаб и са постигнали клиничен отговор на седмица 6, са рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1:1) за 1 от следните схеми, започващи на седмица 6: ведолизумаб 300 mg на всеки 8 седмици, ведолизумаб 300 mg на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици. Започвайки на седмица 6, пациентите, които са постигнали клиничен отговор и са получавали кортикостероиди, е трябвало да започнат кортикостероиди в намаляваща доза. Първичната

крайна точка е бил процентът пациенти в клинична ремисия на седмица 52. В Таблица 3 се показват резултатите от оценяваните първични и вторични крайни точки.

**Таблица 3. Резултати за ефикасност на седмица 52 на GEMINI 1**

| Крайна точка                             | Плацебо<br>n = 126* | Ведолизумаб IV<br>на всеки 8 седмици<br>n = 122 | Ведолизумаб IV<br>на всеки 4 седмици<br>n = 125 |
|------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                         | 16%                 | 42% <sup>†</sup>                                | 45% <sup>†</sup>                                |
| Траен клиничен отговор <sup>¶</sup>      | 24%                 | 57% <sup>†</sup>                                | 52% <sup>†</sup>                                |
| Оздравяване на лигавицата                | 20%                 | 52% <sup>†</sup>                                | 56% <sup>†</sup>                                |
| Трайна клинична ремисия <sup>#</sup>     | 9%                  | 20% <sup>§</sup>                                | 24% <sup>‡</sup>                                |
| Клинична ремисия без<br>кортикостероиди* | 14%                 | 31% <sup>§</sup>                                | 45% <sup>†</sup>                                |

\*Групата с плацебо включва пациентите, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2, и са били рандомизирани да получават плацебо от седмица 6 до седмица 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>¶</sup>Траен клиничен отговор: клиничен отговор на седмици 6 и 52

<sup>#</sup>Трайна клинична ремисия: клинична ремисия на седмици 6 и 52

\*Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, които са преустановили кортикостероидите на седмица 6 и са били в клинична ремисия на седмица 52. Броят на пациентите е бил n = 72 за плацебо, n = 70 за ведолизумаб на всеки 8 седмици, и n = 73 за ведолизумаб на всеки 4 седмици

Експлораторни анализи предоставят допълнителни данни за ключови субпопулации, които са проучвани. Приблизително една трета от пациентите не са имали отговор на предходна терапия с TNFα антагонисти. От тези пациенти, 37% получаващи ведолизумаб на всеки 8 седмици, 35% получаващи ведолизумаб на всеки 4 седмици и 5% получаващи плацебо, са постигнали клинична ремисия на седмица 52. Подобрения в трайния клиничен отговор (47%, 43%, 16%), оздравяване на лигавицата (42%, 48%, 8%), трайна клинична ремисия (21%, 13%, 3%) и клинична ремисия без кортикостероиди (23%, 32%, 4%) са наблюдавани в популацията без отговор на предходна терапия с TNFα антагонисти, лекувана съответно с ведолизумаб на всеки 8 седмици, ведолизумаб на всеки 4 седмици и плацебо.

Пациенти, които не са показали отговор на седмица 6, са останали в проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. Клиничен отговор, използвайки частичните скорове по Mayo, е постигнат на седмица 10 и седмица 14 при по-големи проценти пациенти на ведолизумаб (съответно 32% и 39%), в сравнение с пациентите на плацебо (съответно 15% и 21%).

Качеството на живот, свързано със здравето (Health related quality of life, HRQOL) е оценено чрез Въпросника за възпалителни заболявания на дебелото черво (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), специфичен за заболяването инструмент, и SF-36 и EQ-5D, които са общи инструменти за измерване. Експлораторния анализ показва, че са наблюдавани клинично значими подобрения за групите на ведолизумаб и подобренията са значително по големи в сравнение с групата на плацебо на седмица 6 и седмица 52 при скоровете по EQ-5D и EQ-5D VAS, всички подскали на IBDQ (чревни симптоми, системна функция, емоционална функция и социална функция), и всички подскали на SF-36, включително Обобщение на физикалните елементи (Physical Component Summary, PCS) и Обобщение на психичните компоненти (Mental Component Summary, MCS).

#### Продължение на проучването

Пациенти, които са загубили отговор към ведолизумаб, когато са били лекувани на всеки 8 седмици, са били допуснати да се включат в открито разширено проучване и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 25% от пациентите на седмица 28 и седмица 52.

Пациенти, които са постигнали клиничен отговор след прием на ведолизумаб на седмица 0 и 2 и след това са били рандомизирани на плацебо (за 6 до 52 седмици) и са загубили отговор, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 45% от пациентите до 28 седмици, и при 36% от пациентите – до 52 седмици.

В това открито продължение на проучването, ползите от лечението с ведолизумаб, оценени въз основа на частичния скор по Мауо, клинична ремисия и клиничен отговор, са били показани до 196 седмици.

#### *Улцерозен колит – ведолизумаб за подкожно приложение*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб подкожно при лечение на възрастни пациенти с улцерозен колит умерена до тежка степен (скор по Мауо от 6 до 12 с ендоскопски субскор  $\geq 2$ ) са демонстрирани в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо крайните точки за ефикасност на седмица 52 (VISIBLE 1). Във VISIBLE 1, включените пациенти ( $n = 383$ ) не са се повлияли от поне 1 конвенционална терапия, включително кортикостероиди, имуномодулатори и/или антагонисти на TNF $\alpha$  (включително първични нереспондери). Били са разрешени съпътстващи установени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори.

Пациентите, които са постигнали клиничен отговор при откритото лечение с ведолизумаб интравенозно на 6-та седмица, са са били подходящи за рандомизиране. За оценката на крайните точки на 52 седмица 216 (56,4%) пациенти бяха рандомизирани и лекувани по двойнослеп начин (2:1:1) по 1 от следните схеми: ведолизумаб 108 mg подкожно на всеки 2 седмици, ведолизумаб 300 mg интравенозно на всеки 8 седмици или плацебо.

Пациентите в групите на ведолизумаб и плацебо са имали сходни демографски характеристики на изходно ниво. На изходно ниво скорътът по Мауо е бил между 9 и 12 (улцерозен колит тежка степен) при около 62% и от 6 до 8 (улцерозен колит умерена степен) при около 38% от общата популация на проучването.

Първичната крайна точка на проучването – клинична ремисия – се определя като пълен скор по Мауо  $\leq 2$  точки и без индивидуален субскор  $> 1$  точка на 52 седмица при пациенти, които са постигнали клиничен отговор на 6-та седмица на интравенозно индукционно лечение с ведолизумаб. Клиничният отговор се определя като намаление на пълния скор по Мауо  $\leq 3$  точки и  $\geq 30\%$  от изходно ниво, с придружаващ субскор за намаление на ректалния кръвоизлив  $\leq 1$  точка или абсолютен субскор за ректален кръвоизлив  $\leq 2$  точки и без индивидуален субскор  $> 1$  точка.

Таблица 4 показва оценените резултати от първичните и вторичните крайни точки.

**Таблица 4. Резултати за ефикасност в 52 седмица на VISIBLE I**

| Очакван резултат <sup>а</sup>                           | Плацебо <sup>б</sup><br>n = 56 | Ведолизумаб<br>108 mg SC<br>на всеки 2<br>седмици<br>n = 106 | Ведолизумаб<br>IV<br>300 mg<br>на всеки 8<br>седмици<br>n = 54 | Оценка <sup>в</sup> на<br>разликата в<br>лечението<br>(95% CI)<br>Ведолизумаб SC<br>спрямо плацебо | P-<br>стойност <sup>с</sup> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Клинична ремисия <sup>г</sup>                           | 14,3%                          | 46,2%                                                        | 42,6%                                                          | 32,3 (19,7, 45,0)                                                                                  | p < 0,001                   |
| Оздравяване на<br>лигавицата <sup>д</sup>               | 21,4%                          | 56,6%                                                        | 53,7%                                                          | 35,7 (22,1, 49,3)                                                                                  | p < 0,001                   |
| Траен клиничен<br>отговор <sup>е</sup>                  | 28,6%                          | 64,2%                                                        | 72,2%                                                          | 36,1 (21,2, 50,9)                                                                                  | p < 0,001                   |
| Трайна клинична<br>ремисия <sup>ж</sup>                 | 5,4%                           | 15,1%                                                        | 16,7%                                                          | 9,7 (-6,6, 25,7)                                                                                   | p = 0,076<br>(NS)           |
| Клинична ремисия<br>без<br>кортикостероиди <sup>з</sup> | 8,3%                           | 28,9%                                                        | 28,6%                                                          | 20,6 (-4,5, 43,7)                                                                                  | p = 0,067<br>(NS)           |

<sup>а</sup>Крайните точки са представени в реда, в който е извършено тестване с фиксирана последователност за контрол на грешка от тип 1 при 5%

<sup>б</sup>Плацебо групата включва тези участници, които са получили интравенозно ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2 и са били рандомизирани да получават плацебо от 6 до 52 седмица.

<sup>в</sup>Оценката на разликата в лечението и р-стойността за всички крайни точки се основава на метода на Cochrane-Mantel-Haenszel

<sup>г</sup>Клинична ремисия: Пълен скор по Mayo от ≤ 2 точки и без индивидуален субскор > 1 точка в 52 седмица

<sup>д</sup>Заздравяване на лигавицата: ендоскопски скор по Mayo ≤ 1 точка

<sup>е</sup>Траен клиничен отговор: клиничен отговор на седмици 6 и 52

<sup>ж</sup>Трайна клинична ремисия: клинична ремисия на седмици 6 и 52

<sup>з</sup>Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациенти, които са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво и които са прекратили кортикостероидите и са били в клинична ремисия в 52 седмица.

Броят на пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, е n = 24 за плацебо, n = 45 за ведолизумаб подкожно и n = 21 за ведолизумаб интравенозно

NS = незначителен резултат (двустранна р-стойност > 0,05)

Първичните и вторичните крайни точки са анализирани в подгрупи на пациенти, които не са се повлияли от предходна терапия с антагонисти на TNFα (37%; n = 80) и пациенти, които не са били лекувани с антагонисти на TNFα (63%; n = 136). Резултатите от пациентите в проучването, лекувани с плацебо и ведолизумаб подкожно в тези подгрупи, са представени в Таблица 5.

**Таблица 5. VISIBLE 1 Резултати от проучването на 52 седмица, анализирани по отговор на предходна терапия с антагонисти на TNF $\alpha$**

|                                                                             | Лечение веднъж на всеки 2 седмици |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                                                             | Плацебо                           | Ведолизумаб 108 mg SC |
| <b>Неуспех на предходно лечение с антагонисти на TNF<math>\alpha</math></b> | n = 19                            | n = 39                |
| Клинична ремисия                                                            | 5,3%                              | 33,3%                 |
| Заздравяване на лигавицата                                                  | 5,3%                              | 46,2%                 |
| Траен клиничен отговор                                                      | 15,8%                             | 66,7%                 |
| Трайна клинична ремисия                                                     | 0%                                | 2,6%                  |
| Клинична ремисия без кортикостероиди <sup>a</sup>                           | 8,3%                              | 27,3%                 |
| <b>Нелекувани с антагонисти на TNF<math>\alpha</math></b>                   | n = 37                            | n = 67                |
| Клинична ремисия                                                            | 18,9%                             | 53,7%                 |
| Заздравяване на лигавицата                                                  | 29,7%                             | 62,7%                 |
| Траен клиничен отговор                                                      | 35,1%                             | 62,7%                 |
| Трайна клинична ремисия                                                     | 8,1%                              | 22,4%                 |
| Клинична ремисия без кортикостероиди <sup>b</sup>                           | 8,3%                              | 30,4%                 |

<sup>a</sup>Пациентите, които не са се повлияли от предходната терапия с антагонисти на TNF $\alpha$  и са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво, са n = 12 за плацебо и n = 22 за ведолизумаб подкожно

<sup>b</sup>Пациентите, които не са лекувани с антагонисти на TNF $\alpha$  и са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво, са n = 12 за плацебо и n = 23 за ведолизумаб подкожно

Качеството на живот, свързано със здравето (HRQOL), беше оценено чрез въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), специфичен за болестта инструмент, и EuroQol - 5 въпроса (EQ - 5D, включително EQ 5D VAS (визуално-аналогова скала)), който е общ инструмент за измерване. Производителността на труда беше оценена чрез въпросник за производителността на труда и намаляване на производителността на труда (Work productivity and activity impairment questionnaire, WPAI-UC). Пациентите, лекувани с ведолизумаб подкожно, показаха подобрения в оценките на IBDQ, EQ-5D и WPAI-UC на 52-та седмица в по-голяма степен от пациентите, получавали плацебо.

#### Продължение на проучването

Пациентите, които са завършили VISIBLE 1, са имали право да се включат в откритото продължение на проучването за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението с ведолизумаб подкожно при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Клинична ремисия в откритото продължение на проучването се дефинира като частичен скор по Mayo  $\leq 2$  и липса на индивидуален субскор  $> 1$  точка.

В това открито продължение на проучването при пациенти с улцерозен колит е наблюдавана клинична ремисия за период до 264 седмици.

От пациентите, които са завършили VISIBLE 1 и са получавали поддържаща доза ведолизумаб, прилагана подкожно, честотата на клинична ремисия след 100 седмици лечение е 75,4% (52/69).

От пациентите, които са завършили VISIBLE 1 и са получавали поддържаща доза ведолизумаб, прилагана интравенозно, честотата на клинична ремисия след 100 седмици лечение (52 седмици лечение, прилагано интравенозно, и 48 седмици лечение, прилагано подкожно) е 68,6% (24/35).

Пациентите във VISIBLE 1, които не са постигнали клиничен отговор на 6-та седмица, са получили трета доза ведолизумаб 300 mg чрез интравенозна инфузия в седмица 6. От пациентите, които са получили трета доза ведолизумаб 300 mg чрез интравенозна инфузия в 6-та седмица, 79,7% (114/143) са постигнали клиничен отговор на 14-та седмица. Пациентите, които са постигнали клиничен отговор на седмица 14, са имали право да се включат в откритото продължение на проучването и да получават подкожно ведолизумаб 108 mg на всеки 2 седмици. От тези пациенти, след 62 седмици лечение (14 седмици лечение, прилагано интравенозно, и 48 лечение, прилагано подкожно), честотата на клинична ремисия е 35,5% (38/107).

Пациентите във VISIBLE 1, които преждевременно са прекратили участието си поради неуспех на лечението, също са отговаряли на условията за включване в откритото продължение на проучването и са получавали ведолизумаб, прилаган подкожно в доза 108 mg всяка седмица. След 48 седмици подкожно лечение в рамките на откритото продължение на проучването честотата на клинична ремисия е 16,0% (4/25).

#### *Болест на Crohn – ведолизумаб за интравенозно приложение*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб интравенозно за лечение на възрастни пациенти с болест на Crohn с умерена до тежка степен (Индекс за активност на болестта на Crohn [CDAI] 220 до 450) са оценявани в 2 проучвания (GEMINI 2 и 3). Включените пациенти не са имали резултат от най-малко 1 конвенционално лечение, включително кортикостероиди, имуномодулатори, и/или антагонисти на TNF $\alpha$  (включително първични не-респондери). Съпътстващо лечение със постоянни дози перорални кортикостероиди, имуномодулатори и антибиотици е било разрешено.

Проучването GEMINI 2 е било рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо крайните точки за ефикасност на седмица 6 и седмица 52. Пациентите (n = 368) са били рандомизирани по двойно-сляп начин (3:2), за получаване на 2 дози ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмица 0 и седмица 2. Двете основни крайни точки са били процентът пациенти в клинична ремисия (определено като оценка по CDAI  $\leq$  150 точки) на седмица 6 и процентът пациенти с усилен клиничен отговор (определено като  $\geq$  100-точково намаление на оценката по CDAI от изходно ниво) на седмица 6 (вж. Таблица 6).

GEMINI 2 е включвало 2 кохорти пациенти, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2: пациентите от кохорта 1 са били рандомизирани да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо по двойно-заслепен начин, а пациентите от кохорта 2 са лекувани с открит ведолизумаб 300 mg. За оценяване на ефикасността на седмица 52, 461 пациенти от кохорта 1 и 2, които са били лекувани с ведолизумаб и са постигнали клиничен отговор (определен като  $\geq$  70-точково намаление на оценката по CDAI от изходно ниво) в седмица 6, са рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1:1) за 1 от следните схеми, започващи на седмица 6: ведолизумаб 300 mg на всеки 8 седмици, ведолизумаб 300 mg на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици. За пациенти, показващи клиничен отговор на седмица 6, е било необходимо да започнат кортикостероиди в намаляваща доза. Първичната крайна точка е процентът пациенти на клинична ремисия в седмица 52 (вж. Таблица 7).

Проучването GEMINI 3 е второ рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което е оценило ефикасността на седмица 6 и седмица 10 в подгрупата пациенти, определени като нямащи отговор на най-малко 1 конвенционална терапия и нямащи отговор на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти (включително първични не-респондери), както и цялостната популация, която е включвала и пациенти без отговор на най-малко 1 конвенционална терапия и които не са били подлагани на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти. Пациентите (n = 416), които са включвали приблизително 75% от пациентите без отговор на терапия с TNF $\alpha$  антагонисти, са били рандомизирани по двойно-сляп начин (1:1) да получават ведолизумаб 300 mg или плацебо на седмици 0, 2 и 6. Първичната крайна точка е била процентът пациенти в клинична ремисия на седмица 6 в подпопулацията без отговор на TNF $\alpha$  антагонисти. Както беше отбелязано в

Таблица 6, въпреки че първичната крайна точка не е постигната, експлораторните анализи показват, че са наблюдавани клинично значими резултати.

**Таблица 6. Резултати за ефикасност за проучванията GEMINI 2 и 3 на седмица 6 и седмица 10**

| Крайна точка на изпитването                                                | Плацебо        | Ведолизумаб IV |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Проучване GEMINI 2</b>                                                  |                |                |
| Клинична ремисия, седмица 6                                                |                |                |
| Общо                                                                       | 7% (n = 148)   | 15%* (n = 220) |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)                             | 4% (n = 70)    | 11% (n = 105)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 9% (n = 76)    | 17% (n = 109)  |
| Усилен клиничен отговор, седмица 6                                         |                |                |
| Общо                                                                       | 26% (n = 148)  | 31%† (n = 220) |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)                             | 23% (n = 70)   | 24% (n = 105)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 30% (n = 76)   | 42% (n = 109)  |
| Промяна на серумен CRP от изходно ниво до седмица 6, медиана ( $\mu$ g/ml) |                |                |
| Общо‡                                                                      | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220) |
| <b>Проучване GEMINI 3</b>                                                  |                |                |
| Клинична ремисия, седмица 6                                                |                |                |
| Общо‡                                                                      | 12% (n = 207)  | 19% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶                            | 12% (n = 157)  | 15%§ (n = 158) |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 12% (n = 50)   | 31% (n = 51)   |
| Клинична ремисия, седмица 10                                               |                |                |
| Общо                                                                       | 13% (n = 207)  | 29% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶‡                           | 12% (n = 157)  | 27% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 16% (n = 50)   | 35% (n = 51)   |
| Продължителна клинична ремисия#,¶                                          |                |                |
| Общо                                                                       | 8% (n = 207)   | 15% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)¶‡                           | 8% (n = 157)   | 12% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)                          | 8% (n = 50)    | 26% (n = 51)   |
| Усилен клиничен отговор, седмица 6                                         |                |                |
| Общо^                                                                      | 23% (n = 207)  | 39% (n = 209)  |
| Липса на отговор на TNF $\alpha$ антагонист(и)‡                            | 22% (n = 157)  | 39% (n = 158)  |
| Пациенти, нелекувани с TNF $\alpha$ антагонист(и)^                         | 24% (n = 50)   | 39% (n = 51)   |

\*p < 0,05

†не е статистически значимо

‡вторичните крайни точки трябва да се разглеждат като експлораторни от предварително определената процедура на статистическо тестване

§няма статистическа значимост, поради това другите крайни точки не са били статистически тествани

¶n = 157 за плацебо и n = 158 за ведолизумаб

#Продължителна клинична ремисия: клинична ремисия на седмици 6 и 10

^Изследователска крайна точка

**Таблица 7. Резултати за ефикасност за GEMINI 2 на седмица 52**

|                                                      | Плацебо<br>n = 153* | Ведолизумаб IV<br>на всеки 8 седмици<br>n = 154 | Ведолизумаб IV<br>на всеки<br>4 седмици<br>n = 154 |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                                     | 22%                 | 39% <sup>†</sup>                                | 36% <sup>‡</sup>                                   |
| Усилен клиничен отговор                              | 30%                 | 44% <sup>‡</sup>                                | 45% <sup>‡</sup>                                   |
| Клинична ремисия без<br>кортикостероиди <sup>§</sup> | 16%                 | 32% <sup>‡</sup>                                | 29% <sup>‡</sup>                                   |
| Трайна клинична ремисия <sup>¶</sup>                 | 14%                 | 21%                                             | 16%                                                |

\*Групата с плацебо включва пациентите, които са получавали ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2, и са били рандомизирани да получават плацебо от седмица 6 до седмица 52.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, които са преустановили кортикостероидите от седмица 6 и са били в клинична ремисия в седмица 52. Броят на пациентите е бил n = 82 за плацебо, n = 82 за ведолизумаб на всеки 8 седмици, и n = 80 за ведолизумаб на всеки 4 седмици

<sup>¶</sup>Трайна клинична ремисия: Клинична ремисия ≥ 80% от визитите по проучването, включително последната визита (седмица 52)

Експлораторните анализи са проучили ефектите на едновременно прилаганите кортикостероиди и имуномодулатори върху индуцирането на ремисия с ведолизумаб. Комбинираното лечение, най-вече с едновременно прилагани кортикостероиди, се е оказало по-ефективно за индуциране на ремисия при болестта на Crohn, отколкото приложението на ведолизумаб самостоятелно или с едновременно прилагани имуномодулатори, което е показало по-малка разлика от плацебо при честотата на постигане на ремисия. Честотата на клиничната ремисия в GEMINI 2 в седмица 6 е била 10% (разлика от плацебо 2%, 95% ДИ: -6, 10), когато е прилагано без кортикостероиди, в сравнение с 20% (разлика от плацебо 14%, 95% ДИ: -1, 29), когато е прилагано едновременно с кортикостероиди. В проучването GEMINI 3, в седмици 6 и 10 съответните честоти на клинична ремисия са били 18% (разлика от плацебо 3%, 95% ДИ: -7, 13) и 22% (разлика от плацебо 8%, 95% ДИ: -3, 19), когато е прилагано без кортикостероиди, в сравнение с 20% (разлика от плацебо 11%, 95% ДИ: 2, 20) и 35% (разлика от плацебо 23%, 95% ДИ: 12, 33) съответно, когато е прилагано едновременно с кортикостероиди. Тези действия са били наблюдавани независимо от това дали са били съвместно прилагани и имуномодулатори или не.

Експлораторните анализи предоставят допълнителни данни за ключови подпопулации, които са проучвани. В GEMINI 2 приблизително половината от пациентите са били без отговор на предходна терапия с TNFα антагонисти. Сред тези пациенти, 28% получаващи ведолизумаб на всеки 8 седмици, 27% получаващи ведолизумаб на всеки 4 седмици и 13% получаващи плацебо, са постигнали клинична ремисия на седмица 52. Усилен клиничен отговор е постигнат съответно при 29%, 38%, 21%, а клинична ремисия без кортикостероиди е постигната съответно при 24%, 16%, 0%.

Пациенти, които не са показали отговор в седмица 6 на GEMINI 2, са останали в проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. Усилен клиничен отговор е бил наблюдаван на седмица 10 и седмица 14 за по-големи проценти пациенти на ведолизумаб – съответно 16% и 22%, в сравнение с пациентите на плацебо – съответно 7% и 12%. Не е имало клинично значима разлика в клиничната ремисия между терапевтичните групи в тези времеви точки. Анализите на клиничната ремисия на седмица 52 при пациенти, които са били не-респондери на седмица 6, но са постигнали отговор на седмица 10 или седмица 14, показват, че пациенти, които са CD не-респондери, имат полза от една доза ведолизумаб на седмица 10.

Експлораторен анализ е показал, че са наблюдавани клинично значими подобрения за групите на ведолизумаб на всеки 4 седмици и на всеки 8 седмици в GEMINI 2 и подобренията са значително по големи, отколкото при групата на плацебо от изходното ниво до седмица 52,

според скорвете по EQ-5D и EQ 5D-VAS, общата оценка по IBDQ и подskalите по IBDQ за чревни симптоми и системна функция.

#### Продължение на проучването

Пациенти, които са загубили отговор на ведолизумаб, когато са били лекувани на всеки 8 седмици в GEMINI 2, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 23% от пациентите на седмица 28 и при 32% от пациентите на седмица 52.

Пациенти, които са постигнали клиничен отговор след прием на ведолизумаб на седмица 0 и 2 и след това са били рандомизирани на плацебо (за 6 до 52 седмици) и са загубили отговор, са били допуснати да се включат в открито продължение на проучването и са получавали ведолизумаб на всеки 4 седмици. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 46% от пациентите до 28 седмици, и при 41% от пациентите – до 52 седмици.

В това открито продължение на проучването са наблюдавани клиничната ремисия и клиничния отговор при пациенти за период до 196 седмици.

#### *Болест на Crohn – ведолизумаб за подкожно приложение*

Ефикасността и безопасността на ведолизумаб подкожно при лечение на възрастни пациенти с болест на Crohn умерена до тежка степен (скор по CDAI 220 до 450) са доказани в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, оценяващо крайните точки за ефикасност на 52 седмица (VISIBLE 2). Във VISIBLE 2 включените пациенти (n = 644) не са се повлияли адекватно, не са се повлияли трайно или са проявили непоносимост към поне 1 конвенционална терапия, включително кортикостероиди, имуномодулатори и/или антагонисти на TNF $\alpha$  (включително първични нереспондери). Били са разрешени съпътстващо установени дози перорални аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулатори.

Пациентите, които постигнали клиничен отговор на откритото лечение с ведолизумаб интравенозно на 6-та седмица, са имали право да бъдат рандомизирани. За оценка на крайните точки на 52-та седмица 409 (64%) пациенти са били рандомизирани и лекувани по двойносляп начин (2:1), като са получавали подкожно ведолизумаб 108 mg (n = 275) или подкожно плацебо (n = 134) на всеки 2 седмици.

Пациентите в групите, получаващи ведолизумаб и плацебо, са имали сходни демографски характеристики на изходно ниво. Базовият резултат по CDAI е бил > 330 (тежка болест на Crohn) при около 41% и  $\leq$  330 (умерена болест на Crohn) при около 59% от общата популация на проучването.

В началото на 6-та седмица пациентите, които са постигнали клиничен отговор (дефиниран като  $\geq$  70-пунктово понижение в резултата по CDAI от изходно ниво) и са получавали кортикостероиди, е трябвало да започнат схема на намаляване на кортикостероидите. Първичната крайна точка е била процентът на пациентите с клинична ремисия (CDAI резултат  $\leq$  150) на 52 седмица. Вторичните крайни точки са били процентът на пациентите с подобрен клиничен отговор ( $\geq$  100 пункта понижение в резултата по CDAI от изходно ниво) на 52 седмица, процентът на пациентите в ремисия без кортикостероиди (пациенти, които са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво и които са прекратили кортикостероидите и са били в клинична ремисия) на 52 седмица и процентът на пациентите, които не са лекувани с антагонисти на TNF $\alpha$ , които са постигнали клинична ремисия (оценка по CDAI  $\leq$  150) на 52-та седмица.

Таблица 8 показва оценените резултати от първичните и вторичните крайни точки.

**Таблица 8. Резултати за ефикасност в 52 седмица от VISIBLE 2**

| Крайна точка*                                                                        | Плацебо<br>†<br>n = 134 | Ведолизумаб<br>108 mg SC<br>на всеки 2<br>седмици<br>n = 275 | Оценка‡ на<br>разликата в<br>лечението<br>(95% CI)<br>Ведолизумаб SC<br>спрямо Плацебо | P-стойност‡       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Клинична ремисия§                                                                    | 34,3%                   | 48,0%                                                        | 13,7 (3,8, 23,7)                                                                       | p = 0,008         |
| Подобрен клиничен<br>отговор#                                                        | 44,8%                   | 52,0%                                                        | 7,3 (-3,0, 17,5)                                                                       | p = 0,167<br>(NS) |
| Ремисия без<br>кортикостероиди**                                                     | 18,2%                   | 45,3%                                                        | 27,1 (11,9, 42,3)                                                                      | p = 0,002‡‡       |
| Клинична ремисия при<br>пациенти, които не са<br>лекувани с антагонисти на<br>TNFα†† | 42,9%                   | 48,6%                                                        | 4,3 (-11,6, 20,3)                                                                      | p = 0,591‡‡       |

\*Крайните точки са представени в реда, в който е извършено тестване с фиксирана последователност за контрол на грешка от тип 1 при 5%

†Плацебо-групата включва тези участници, които са получили интравенозно ведолизумаб на седмица 0 и седмица 2 и са били рандомизирани да получават плацебо от 6-та до 52-та седмица.

‡Оценката на разликата в лечението и p-стойността за всички крайни точки се основава на метода на Cochrane-Mantel-Haenszel

§Клинична ремисия: Резултат по CDAI ≤ 150 в 52-та седмица

#Подобрен клиничен отговор: ≥ 100-пунктово намаление на резултата по CDAI от изходно ниво (седмица 0) на 52-та седмица

\*\*Клинична ремисия без кортикостероиди: Пациенти, които са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво и които са прекратили кортикостероидите и са били в клинична ремисия на 52 седмица. Броят на пациентите, използващи перорални кортикостероиди на изходно ниво, е n = 44 пациенти на плацебо, n = 95 на ведолизумаб подкожно.

††Клинична ремисия (резултат по CDAI ≤ 150 в 52 седмица) при пациенти, които не са били лекувани с антагонисти на TNFα (n = 63 на плацебо; n = 107 на ведолизумаб подкожно)

‡‡номинална p-стойност

NS = незначителен резултат (двустранна p-стойност > 0,05)

Първичните и вторичните крайни точки са анализирани в подгрупи пациенти, които не са били подложени на предходна терапия с антагонисти на TNFα (42%; n = 170), пациенти, които не са се повлияли от предходната терапия с антагонисти на TNFα (51%; n = 210), и пациенти, които са били подложени на предходна терапия с антагонисти на TNFα, но не са имали неуспех при лечението (7%; n = 29). Резултатите на пациентите в проучването, лекувани с плацебо и ведолизумаб подкожно в тези подгрупи, са представени в Таблицы 9 и 10.

**Таблица 9. Резултати за ефикасност в 52 седмица при пациенти, които не са лекувани антагонисти на TNFα от VISIBLE 2**

| Крайна точка                     | Плацебо†<br>n = 63 | Ведолизумаб 108 mg<br>SC<br>на всеки 2 седмици<br>n = 107 | Разлика в лечението<br>(95% CI)<br>Ведолизумаб SC спрямо<br>плацебо |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                 | 42,9%              | 48,6%                                                     | 4,3 (-11,6, 20,3)                                                   |
| Подобрен клиничен<br>отговор     | 47,6%              | 54,2%                                                     | 4,4 (-11,6, 20,3)                                                   |
| Ремисия без<br>кортикостероиди** | 18,2%              | 41,0%                                                     | 22,8 (-3,2, 46,8)                                                   |

\*\*Пациентите, които не са имали предходна терапия с антагонисти на TNFα и са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво, са n = 22 за плацебо и n = 39 за ведолизумаб подкожно

**Таблица 10. Резултати за ефикасност в 52 седмица при пациенти, които не са се повлияли от терапия с антагонисти на TNFα от VISIBLE 2**

| Крайна точка                      | Плацебо<br>n = 59 | Ведолизумаб 108 mg SC<br>на всеки 2 седмици<br>n = 151 | Разлика в лечението<br>(95% CI)<br>Ведолизумаб SC<br>спрямо плацебо |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Клинична ремисия                  | 28,8%             | 46,4%                                                  | 17,6 (3,8, 31,4)                                                    |
| Подобрен клиничен отговор         | 45,8%             | 49,0%                                                  | 3,2 (-11,8, 18,2)                                                   |
| Ремисия без<br>кортикостероиди ** | 15,0%             | 46,2%                                                  | 31,2 (5,2, 54,5)                                                    |

\*\* Пациентите, които не са се повлияли от предходната терапията с антагонисти на TNFα и са използвали перорални кортикостероиди на изходно ниво, са n = 20 за плацебо и n = 52 за ведолизумаб подкожно

HRQOL беше оценено чрез IBDQ, инструмент, специфичен за заболяването, и EQ-5D (включително EQ-5D VAS), който е общ инструмент за измерване. Производителността на труда беше оценена чрез WPAI-CD. Пациентите, лекувани с ведолизумаб подкожно, показаха подобрения в оценките на IBDQ, EQ-5D и WPAI-CD на 52 седмица в по-голяма степен от пациентите, получавали плацебо.

#### Продължение на проучването

Пациентите, които са завършили VISIBLE 2, са имали право да се включат в открито, разширено проучване за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението с ведолизумаб подкожно при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn.

Клиничната ремисия в откритото разширено проучване се дефинира като резултат по индекса на Harvey-Bradshaw (HBI) от < 4 точки.

В това открито разширено проучване при пациенти с болестта на Crohn е наблюдавана клинична ремисия за период до 264 седмици.

От пациентите, които са завършили VISIBLE 2 и са получавали поддържаща доза ведолизумаб, прилагана подкожно, честотата на клинична ремисия след 100 седмици лечение (индукционна фаза с доза, прилагана интравенозно, последвана от поддържаща доза, прилагана подкожно) е 58,2% (92/158).

Пациентите във VISIBLE 2, които не са постигнали клиничен отговор на 6-та седмица, са получили трета доза ведолизумаб 300 mg чрез интравенозна инфузия на седмица 6. От пациентите, които са получили трета доза ведолизумаб 300 mg чрез интравенозна инфузия в седмица 6, 65,1% (125/192) са постигнали клиничен отговор на 14-та седмица. Пациентите, които са постигнали клиничен отговор на седмица 14, са подходящи да се включат в откритото продължение на проучването и да получават подкожно ведолизумаб 108 mg на всеки 2 седмици. От тези пациенти, след 62 седмици лечение (14 седмици лечение, прилагано интравенозно, и 48 лечение, прилагано подкожно), честотата на клинична ремисия е 49,2% (58/118).

Пациентите във VISIBLE 2, които преждевременно са прекратили участието си поради неуспех на лечението, също са подходящи за включване в откритото продължение на проучването и са получавали ведолизумаб в доза 108 mg всяка седмица. След 48 седмици подкожно лечение в рамките на откритото продължение на проучването честотата на клинична ремисия е 17,6% (12/68).

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ведолизумаб в 1 или повече подгрупи на педиатричната популация с улцерозен колит и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката при единична доза или многократно прилагане на ведолизумаб е проучена при здрави участници и при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn умерена до тежка степен.

### Абсорбция

При пациенти, на които е прилаган интравенозно ведолизумаб 300 mg под формата на 30-минутна интравенозна инфузия на седмици 0 и 2, средните серумни концентрации в седмица 6 са били 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) при улцерозен колит и 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) при болест на Crohn. В проучвания с ведолизумаб интравенозно, започвайки от седмица 6, пациентите са получавали интравенозно ведолизумаб 300 mg на всеки 8 или на всеки 4 седмици. При пациенти с улцерозен колит средните серумни концентрации в стационарно състояние са били съответно 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) и 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). При пациенти с болест на Crohn, средните серумни концентрации в стационарно състояние са били съответно 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) и 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).

В проучвания при пациенти с улцерозен колит или болест на Crohn, получаващи подкожно ведолизумаб, започвайки от седмица 6, пациентите са получавали подкожно 108 mg ведолизумаб на всеки 2 седмици. Средните стойности на серумните концентрации в стационарно състояние са 35,8 µg/ml (SD ± 15,2) при пациенти с улцерозен колит и 31,4 µg/ml (SD ± 14,7) при пациенти с болест на Crohn. Бионаличността на ведолизумаб след еднократно подкожно приложение на 108 mg спрямо еднократно интравенозно приложение е приблизително 75%. Медианата на времето за достигане на максимална серумна концентрация ( $t_{max}$ ) е 7 дни (диапазон от 3 до 14 дни), а средната максимална серумна концентрация ( $C_{max}$ ) е 15,4 mcg/ml (SD ± 3,2).]

### Разпределение

Популационните фармакокинетични анализи показват, че обемът на разпределение на ведолизумаб е приблизително 5 литра. Не е оценявано свързването на ведолизумаб с плазмените протеини. Ведолизумаб е терапевтично моноклонално антитяло и не се очаква да се свързва с плазмените протеини.

Ведолизумаб не преминава през кръвно-мозъчната бариера след интравенозно приложение. Ведолизумаб 450 mg, приложен интравенозно, не е бил открит в гръбначномозъчната течност на здрави участници.

### Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи въз основа на интравенозни и подкожни данни показват, че клирънсът на ведолизумаб е приблизително 0,162 l/ден (чрез линеен път на елиминиране) и серумният полуживот е 26 дни. Точният път на елиминиране на ведолизумаб не е известен. Популационните фармакокинетични анализи предполагат, че фактори като нисък албумин, по-голямо телесно тегло и предходно лечение с анти-TNF лекарства могат да увеличат клирънса на ведолизумаб, но техният ефект не се счита за клинично значим.

## Линейност

Ведолизумаб показва линейна фармакокинетика при серумни концентрации, по-високи от 1 µg/ml.

## Специални популации

Възрастта не оказва влияние върху клирънса на ведолизумаб при пациенти с улцерозен колит и болест на Crohn, въз основа на популационните фармакокинетични анализи. Не са провеждани официални проучвания за изследване на ефектите на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на ведолизумаб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Дългосрочни проучвания при животни с ведолизумаб за оценка на неговия карциногенен потенциал не са провеждани, защото фармакологични модели за отговор на моноклонални антитела не съществуват. При видове с фармакологичен отговор (дългоопашати макаци), не е имало данни за клетъчна хиперплазия или системна имуномодулация, която потенциално може да бъде свързана с онкогенеза при 13- и 26-седмични токсикологични проучвания. Освен това, не са открити ефекти на ведолизумаб върху скоростта на пролиферация или цитотоксичността на линия от човешки туморни клетки, експресиращи  $\alpha_4\beta_7$  интегрин *in vitro*.

Не са провеждани специфични проучвания за фертилитет с ведолизумаб при животни. Не може да се направи окончателен извод за мъжките репродуктивни органи при дългоопашати макаци в проучването за токсичност при многократно прилагане. Имайки предвид липсата на свързване на ведолизумаб с мъжките репродуктивни тъкани при маймуни и хора, и незасегнатия мъжки фертилитет, наблюдаван при мишки с елиминиран  $\beta_7$  интегрин, не се очаква ведолизумаб да окаже влияние върху мъжкия фертилитет.

Приложението на ведолизумаб при бременни маймуни макак крабояд през по-голямата част от бременността не е дало доказателства за тератогенност или ефекти върху пренаталното или постнатално развитие при кърмачета на възраст до 6 месеца. Ниските нива (< 300 µg/l) на ведолизумаб са били забелязани на ден 28 след раждането, в млякото на 3 от 11 дългоопашати макацид, третирани с дози ведолизумаб 100 mg/kg на всеки 2 седмици и при нито едно от животните, получавали 10 mg/kg.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лимонена киселина монохидрат (E 330)

Натриев цитрат дихидрат (E 331)

L-хистидин

L-хистидинов монохидрохлорид

L-аргининов хидрохлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## 6.3 Срок на годност

2 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте предварително напълнените спринцовки или предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Да не се замразява.

Ако е необходимо, една предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка може да бъде оставена извън хладилника, защитена от светлина, при стайна температура (до 25 °C) до 7 дни. Не използвайте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка, ако е била извън хладилника за повече от 7 дни.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Инжекционен разтвор в спринцовка от стъкло тип 1 от 1 ml с фиксиран 27 размер на стената, игла 1,27 cm. Спринцовката има гумено капаче на иглата, опакована е в пластмасова обвивка и гумена запушалка.

Предварително напълнената спринцовка с ведолизумаб е лекарство-доставяща система за еднократна употреба, предназначена за подкожно приложение на една доза от лекарството посредством ръчно инжектиране. Всяка предварително напълнена спринцовка е снабдена с предпазно устройство, което се активира, за да удължи и заключи предпазителя над иглата след извършване на инжектирането.

Опаковки с 1 или 2 предварително напълнени спринцовки и групови опаковки с 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка в спринцовка от стъкло тип 1 от 1 ml с фиксиран 27 размер на стената, игла 1,27 cm. Спринцовката има гумено капаче на иглата, опакована е в пластмасова обвивка и гумена запушалка.

Предварително напълнената писалка с ведолизумаб е лекарство-доставяща система за еднократна употреба, предназначена за подкожно приложение на една доза от лекарството с механично инжектиране. Всяка предварително напълнена писалка е снабдена с автоматизиран предпазител, който се удължава и заключва над иглата, след като устройството бъде извадено от мястото на инжектиране.

Опаковки с 1, 2 или 6 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Инструкции за приложение

След като извадите предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка от хладилника, изчакайте 30 минути, преди да инжектирате, за да може разтворът да достигне стайна температура.

Не оставяйте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка на пряка слънчева светлина.

Да не се замразява. Да не се използва, ако е била замразявана.

Проверете визуално разтвора за наличие на частици и промяна в цвета преди използване. Цветът на разтвора трябва да бъде безцветен до жълтеникав. Не използвайте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка, ако има видими частици или промяна в цвета.

Всяка предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Дания  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/14/923/002: 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/14/923/003: 2 предварително напълнени спринцовки

EU/1/14/923/004 Групово опаковка: 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/14/923/005: 1 предварително напълнена писалка

EU/1/14/923/006: 2 предварително напълнени писалки

EU/1/14/923/007: 6 предварително напълнени писалки

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 май 2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 декември 2018 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.  
9450 Winnetka Avenue North  
Minneapolis  
MN 55445  
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (300 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
ведолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон съдържа 300 mg ведолизумаб.  
След разтваряне всеки милилитър съдържа 60 mg ведолизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433). За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (300 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
ведолизумаб  
За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

300 mg

**6. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА (108 mg)  
(БЕЗ ГРУПОВИ ОПАКОВКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
ведолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 108 mg ведолизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (Е 330), натриев цитрат дихидрат (Е 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (Е 433), вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Не замразявайте.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/002  
EU/1/14/923/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entyvio 108 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX) (108 mg)  
(6x1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
ведолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 108 mg ведолизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат дихидрат (E 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (6 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Не замразявайте.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/004 (6x1 предварително напълнени спринцовки)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entyvio 108 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) –  
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
ведолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 108 mg ведолизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат дихидрат (E 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

Компонент от групова опаковка не трябва да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Не замразявайте.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/004 (6x1 предварително напълнена спринцовка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entyvio 108 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
КАПАЧЕ (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА) (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
ведолизумаб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (като логото на Takeda)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Само за еднократна употреба.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Entyvio 108 mg инжекция  
ведолизумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

0,68 ml

**6. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
ведолизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 108 mg vedoлизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат дихидрат (E 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

2 предварително напълнени писалки

6 предварително напълнени писалки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Не замразявайте.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/923/005  
EU/1/14/923/006  
EU/1/14/923/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Entyvio 108 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
КАПАЧЕ (ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА) (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
ведолизумаб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S (като логото на Takeda)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Само за еднократна употреба.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА (108 mg)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Entyvio 108 mg инжекция  
ведолизумаб  
SC

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА**

0,68 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Entyvio 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор ведолизумаб (vedolizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio
3. Как да използвате Entyvio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Entyvio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва

##### Какво представлява Entyvio

Entyvio съдържа активното вещество ведолизумаб. Ведолизумаб принадлежи към група биологични лекарства, наречени моноклонални антитела (MAb).

##### Как действа Entyvio

Entyvio действа като блокира един протеин по повърхността на белите кръвни клетки, който причинява възпалението при улцерозен колит, болест на Крон и паучит. Това намалява степента на възпаление.

##### За какво се използва Entyvio

Entyvio се използва за лечение при възрастни на признаците и симптомите на:

- улцерозен колит умерена до тежка степен
- болест на Крон умерена и тежка степен
- активен хроничен паучит умерена до тежка степен.

##### Улцерозен колит

Улцерозният колит е заболяване, което предизвиква възпаление на дебелото черво. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

##### Болест на Крон

Болестта на Крон е заболяване, което предизвиква възпаление на храносмилателната система. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

##### Паучит

Паучитът е заболяване, при което има възпаление на лигавицата на торбичката (пауч), която се оформя по време на операция за лечение на улцерозен колит. Ако имате паучит, първо може да Ви се дадат антибиотици. Ако не се повлиявате достатъчно добре от антибиотиките, Вашият

лекар може да Ви предпише Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio

### Не използвайте Entyvio

- ако сте алергични към ведолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна тежка инфекция като ТБ (туберкулоза), отравяне на кръвта, тежка диария и повръщане (гастроентерит), инфекция на нервната система.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Entyvio.

**Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра** при първо прилагане на това лекарство, по време на лечението Ви и между дозите:

- ако получите замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръката или крака, промяна в начина, по който ходите или проблеми с равновесието, упорито изтръпване, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или объркване. Те могат да бъдат симптоми на **сериозно и предизвикващо смърт заболяване на мозъка**, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- ако имате **инфекция** или смятате, че имате инфекция – признаците включват втрисане, треперене, упорита кашлица или висока температура. Някои инфекции могат да станат сериозни и дори е възможно да бъдат животозастрашаващи, ако бъдат оставени без лечение.
- ако получите признаци на **алергична реакция или друга реакция към инфузията**, например хрипове, затруднено дишане, уртикария, сърбеж, оток или замаяност. Те могат да се получат по време на или след инфузията. За по-подробна информация вижте реакции, свързани с инфузията, и алергични реакции в точка 4.
- ако Ви предстои **ваксинация** или наскоро Ви е правена ваксинация. Entyvio може да повлияе върху начина, по който отговаряте на ваксинацията.
- ако имате рак, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все още може да Ви се прилага Entyvio.
- ако не усещате подобрение, тъй като може да отнеме до 14 седмици на ведолизумаб да подейства при някои пациенти със силно активна болест на Крон

### Деца и юноши

Entyvio не се препоръчва за употреба при деца или юноши (на възраст под 18 години) поради липсата на информация относно употребата на това лекарство в тази възрастова група.

### Други лекарства и Entyvio

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Entyvio не трябва да се дава с други биологични лекарства, които потискат имунната Ви система, тъй като ефектът от това не е известен.

Кажете на Вашия лекар, ако по-рано сте приемали:

- натализумаб (лекарство за множествена склероза) или
- ритуксимаб (лекарство за определени видове рак или ревматоиден артрит).

Вашия лекар ще реши дали може да Ви се прилага Entyvio.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Ефектите от Entyvio при бременни жени не са известни. Поради това, това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ползата за Вас е очевидно по-голяма от потенциалния риск за Вас самата и Вашето бебе.

Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате забременяване, докато използвате Entyvio. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 4,5 месеца след последното лечение.

#### Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Entyvio преминава в кърмата. Няма достатъчно информация какъв ефект това може да има това върху бебето Ви и образуването на кърма. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Entyvio, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство повлиява в малка степен способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини. Малък брой пациенти са почувствали замаяност след прилагане на Entyvio. Ако се чувствате замаяни, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

### **Entyvio съдържа полисорбат 80**

Това лекарство съдържа 3,31 mg полисорбат 80 във всеки флакон Entyvio 300 mg.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

## **3. Как да използвате Entyvio**

### **Колко Entyvio ще получите**

Лечението с Entyvio е едно и също за улцерозен колит, болестта на Крон и паучит.

Препоръчителната доза е 300 mg Entyvio, прилагана както следва (вж. таблицата по-долу):

| Номер на лечение (инфузия) | График на лечение (инфузия) |
|----------------------------|-----------------------------|
| Лечение 1                  | 0 седмици                   |
| Лечение 2                  | 2 седмици след Лечение 1    |
| Лечение 3                  | 6 седмици след Лечение 1    |
| Следващи лечения           | На всеки 8 седмици          |

Вашият лекар може да реши да промени тази схема на лечение, в зависимост от това колко добре Entyvio действа при Вас.

- Инфузията ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра, чрез капкова инфузия в 1 от вените на ръката Ви (интравенозна инфузия) в продължение на около 30 минути.
- При първите 2 инфузии Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават внимателно по време на инфузията и в продължение на приблизително 2 часа след завършването на инфузията. При всички следващи инфузии (след първите 2) ще бъдете наблюдавани по време на инфузията и в продължение на приблизително 1 час след завършването на инфузията.

#### **Ако сте забравили или пропуснали инфузия с Entyvio**

Ако сте забравили или пропуснали уговорено посещение за прилагане на инфузия, уговорете ново възможно най-скоро.

#### **Ако сте спрели употребата на Entyvio**

Не спирайте употребата на Entyvio, без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Сериозни нежелани реакции**

**Незабавно** съобщете на Вашия лекар, ако забележите някое от следните:

- алергични реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) – признаците може да включват: хрипове или затруднено дишане, уртикария, сърбеж по кожата, оток, гадене, болка на мястото на инфузия, зачервяване по кожата и
- инфекции (може да засегнат до 1 на 10 души) – признаците може да включват: втрисания или треперене, висока температура или обрив

#### **Други нежелани реакции**

Кажете на Вашия лекар **възможно най-скоро**, ако забележите някое от следните неща:

#### **Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- простуда
- болка в ставите
- главоболие

#### **Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- пневмония
- инфекция на дебелото черво, причинена от бактериите *Clostridium difficile*
- повишена температура
- гръдна инфекция
- промени в начина, по който функционира черния дроб, повишени чернодробни ензими (доказани при кръвни изследвания)
- уморяемост
- кашлица
- грип
- болка в гърба
- болка в гърлото

- инфекция на синусите
- сърбеж
- обрив и червенина
- болка в крайника
- мускулни крампи
- мускулна слабост
- инфекция на гърлото
- стомашен грип
- анална инфекция
- възпаление на ануса
- твърди изпражнения
- издут стомах
- образуване на газове
- високо кръвно налягане
- усещане за мравучкане или тръпнене
- киселини
- хемороиди
- запушен нос
- екзема
- нощно изпотяване
- акне (пъпки)
- ректален кръвоизлив
- дискомфорт в гърдния кош
- херпес зостер

**Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- зачервяване и болезненост на космените фоликули
- гъбична инфекция на гърлото и устата
- вагинална инфекция
- замъглено зрение (загуба на зрителна острота)

**Много редки нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- внезапна тежка алергична реакция, която може да предизвика затруднение в дишането, подуване, сърцебиене, потене, понижаване на кръвното налягане, замаяност, загуба на съзнание и припадък (анафилактична реакция и анафилактичен шок)
- възпаление на черния дроб (хепатит). Признаците и симптомите на хепатит може да включват абнормни резултати от изследвания на функцията на черния дроб, пожълтяване на очите или кожата (жълтеница), болка в дясната част в областта на стомаха, синини по тялото

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- белодробно заболяване, предизвикващо недостиг на въздух (интерстициална белодробна болест)

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Entyvio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Entyvio се прилага от лекар или медицинска сестра и няма нужда пациентите да съхраняват или боравят с Entyvio.

Entyvio е само за еднократна употреба.

**Неотворен флакон:** Да се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C). Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**Приготвени и разредени разтвори:** Да се използва незабавно. Ако това не е възможно, приготвеният разтвор във флакона може да се съхранява до 8 часа при 2 °C – 8 °C. Разреденият разтвор в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор може да се съхранява до 12 часа на стайна температура при не повече от 25 °C или до 24 часа в хладилник (2 °C – 8 °C), или за до 12 часа при стайна температура и в хладилник (2 °C – 8 °C) до общо 24 часа. 24-часовият период може да включва до 8 часа при 2 °C – 8 °C за приготвения разтвор във флакона и до 12 часа при 20 °C – 25 °C за разреден разтвор в инфузионния сак, но инфузионният сак трябва да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) за остатъка от 24-часовия период. Времето, за което приготвеният разтвор се държи във флакона, трябва да се извади от времето, за което разтворът може да се съхранява в инфузионния сак.

Да не се замразява.

Не използвайте това лекарство, ако забележите никакви частици в течността или промяна на цвета (разтворът трябва да е бистър или опалесцентен, безцветен до светложълт) преди приложение.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Entyvio**

- **Активно вещество:** ведолизумаб. Всеки флакон съдържа 300 mg ведолизумаб.
- **Други съставки:** L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза и полисорбат 80 (E 433). Вижте точка 2 „Entyvio съдържа полисорбат 80“.

### **Как изглежда Entyvio и какво съдържа опаковката**

- Entyvio представлява бял до почти бял прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предоставя в стъклен флакон с гумена запушалка и пластмасова капачка.
- Всяка опаковка Entyvio съдържа един флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

## **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf.: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

### **España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

### **France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Хрватска**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMA@takeda.com

**Ирланд**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMA@takeda.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMA@takeda.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Тази листовка е налична във формати, подходящи за незрящи пациенти или пациенти с увредено зрение, и може да се заяви при съответния локален представител на притежателя на разрешението за употреба.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

-

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

## Инструкции за приготвяне и инфузия

1. Използвайте асептична техника, когато пригответе Entyvio разтвор за интравенозна инфузия.
2. Свалете отчупващото се капаче от флакона и почистете с тампон, напоен със спирт. Разтворете ведолизумаб с 4,8 ml стерилна вода за инжекции на стайна температура (20 °C – 25 °C), като използвате спринцовка с игла 21 – 25 G.
3. Вкарайте иглата във флакона през центъра на запушалката и насочете потока на течността към стената на флакона, за да избегнете прекомерно образуване на пяна.
4. Внимателно разклатете флакона за най-малко 15 секунди. Не разклащайте или обръщайте енергично.
5. Оставете флакона в покой до 20 минути на стайна температура (20 °C – 25 °C), за да може да се разтвори и пяната да се утаи; флаконът може да се разклаща и реконституирането да се проверява през това време. Ако не бъде напълно разтворен след 20 минути, оставете още 10 минути за реконституиране.
6. Огледайте приготвения разтвор за видими частици и промяна в цвета преди разреждане. Разтворът трябва да бъде прозрачен или опалесцентен, безцветен до бледожълт и да не съдържа видими частици. Приготвен разтвор с нехарактерен цвят или с частици не трябва да се прилага.
7. След разтваряне, внимателно обърнете флакона 3 пъти.
8. Незабавно изтеглете 5 ml (300 mg) от разтворения Entyvio, като използвате спринцовка с игла 21 – 25 G.
9. Добавете 5 ml (300 mg) от разтворения Entyvio към 250 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и внимателно смесете съдържанието на инфузионния сак (не е необходимо от сака с инфузионен разтвор да се изтеглят 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди добавянето на Entyvio). Не прибавяйте други лекарствени продукти към приготвения инфузионен разтвор или в набора за интравенозна инфузия. Приложете инфузионния разтвор за 30 минути.

След като се реконституира, инфузионният разтвор трябва да се използва възможно най-скоро.

|                                                                      | Условие на съхранение      |                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                      | Хладилник<br>(2 °C – 8 °C) | 20 °C – 25 °C              |
| Реконституиран разтвор във флакона                                   | 8 часа                     | Не задържайте <sup>1</sup> |
| Разреден разтвор в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор | 24 часа <sup>2, 3</sup>    | 12 часа <sup>2</sup>       |

<sup>1</sup> За реконституиране са разрешени до 30 минути

<sup>2</sup> Това време предполага, че реконституираният разтвор незабавно се разрежда в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и се съхранява само в инфузионния сак. Времето, за което реконституираният разтвор се държи във флакона, трябва да се извади от времето, за което разтворът може да се съхранява в инфузионния сак.

<sup>3</sup> Този период може да включва до 12 часа при 20 °C – 25 °C.

Да не се замразява. Да не се съхранява никаква неизползвана част от приготвения разтвор или инфузионния разтвор за повторна употреба.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за пациента

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка ведолизумаб (vedolizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio
3. Как да използвате Entyvio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Entyvio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва

##### Какво представлява Entyvio

Entyvio съдържа активното вещество ‘ведолизумаб’. Ведолизумаб принадлежи към група биологични лекарства, наречени моноклонални антитела (MAb).

##### Как действа Entyvio

Entyvio действа като блокира един протеин по повърхността на белите кръвни клетки, който причинява възпалението при улцерозен колит и болест на Крон. Това намалява степента на възпаление.

##### За какво се използва Entyvio

Entyvio се използва за лечение при възрастни на признаците и симптомите на:

- улцерозен колит умерена до тежка степен
- болест на Крон умерена и тежка степен.

##### Улцерозен колит

Улцерозният колит е заболяване, което предизвиква възпаление на дебелото черво. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

##### Болест на Крон

Болестта на Крон е заболяване, което предизвиква възпаление на храносмилателната система. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio

### Не използвайте Entyvio

- ако сте алергични към ведолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна тежка инфекция – като ТБ (туберкулоза), отравяне на кръвта, тежка диария или повръщане (гастроентерит), инфекция на нервната система.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Entyvio.

**Информирайте незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра** при първо използване на това лекарство, по време на лечението Ви и между дозите:

- ако получите замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръката или крака, промяна в начина, по който ходите или проблеми с равновесието, упорито изтръпване, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или объркване. Те могат да бъдат симптоми на **сериозно и предизвикващо смърт заболяване на мозъка**, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- ако имате **инфекция** или смятате, че имате инфекция – признаците включват втрисане, треперене, упорита кашлица или висока температура. Някои инфекции могат да станат сериозни и дори е възможно да бъдат животозастрашаващи, ако бъдат оставени без лечение.
- ако получите признаци на **алергична реакция**, например хрипове, затруднено дишане, уртикария, сърбеж, оток или замаяност. За по-подробна информация вижте алергични реакции в точка 4.
- ако Ви предстои **ваксинация** или наскоро Ви е правена ваксинация. Entyvio може да повлияе върху начина, по който отговаряте на ваксинацията.
- ако имате рак, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все още може да Ви се прилага Entyvio.
- ако не усещате подобрение, тъй като може да отнеме до 14 седмици на ведолизумаб да подейства при някои пациенти със силно активна болест на Крон

### Деца и юноши

Entyvio не се препоръчва за употреба при деца или юноши (на възраст под 18 години) поради липсата на информация относно употребата на това лекарство в тази възрастова група.

### Други лекарства и Entyvio

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Entyvio не трябва да се дава с други биологични лекарства, които потискат имунната Ви система, тъй като ефектът от това не е известен.

Кажете на Вашия лекар, ако по-рано сте приемали:

- натализумаб (лекарство за множествена склероза) или
- ритуксимаб (лекарство за определени видове рак или ревматоиден артрит).

Вашия лекар ще реши дали може да Ви се прилага Entyvio.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Ефектите от Entyvio при бременни жени не са известни. Поради това, това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност. Вие и Вашият лекар трябва да решите, че ползата за Вас е очевидно по-голяма от потенциалния риск за Вас самата и Вашето бебе.

Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате забременяване, докато използвате Entyvio. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 4,5 месеца след последното лечение.

#### Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Entyvio преминава в кърмата. Няма достатъчно информация какъв ефект може да има това върху бебето Ви и образуването на кърма. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Entyvio, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство повлиява в малка степен способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини. Малък брой пациенти са почувствали замаяност след прилагане на Entyvio. Ако се чувствате замаяни, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

### **Entyvio 108 mg инжекционен разтвор съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **Entyvio съдържа полисорбат 80**

Това лекарство съдържа 1,48 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка Entyvio 108 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

## **3. Как да използвате Entyvio**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие или Вашият болногледач ще бъдете обучени как да използвате подкожните инжекции Entyvio.

### **Колко Entyvio ще получите**

Лечението с Entyvio е едно и също за улцерозен колит и болестта на Крон.

Препоръчителната доза е 108 mg Entyvio, прилагана като подкожна инжекция веднъж на всеки 2 седмици.

- В началото на лечението лекарят ще Ви приложи начални дози Entyvio чрез капкова инфузия във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия) за около 30 минути.
- След поне 2 интравенозни инфузии можете да започнете да получавате Entyvio чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Първата инжекция под кожата се прави по време на следващата планирана интравенозна инфузия и на всеки 2 седмици след това.

### **Инжектиране на Entyvio**

Подкожните инжекции може да се поставят от Вас или от болногледач, след като преминете обучение как да го направите. Инструкции са дадени в края на тази листовка.

**Ако сте забравили да приемете или сте пропуснали инжекция с Entyvio**

Ако сте забравили или пропуснали доза, инжектирайте следващата доза възможно най-скоро и след това на всеки 2 седмици.

**Ако сте спрели употребата на Entyvio**

Не спирайте употребата на Entyvio, без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Сериозни нежелани реакции**

**Незабавно** съобщете на Вашия лекар, ако забележите някое от следните:

- алергични реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) – признаците могат да включват: хрипове или затруднено дишане, уртикария, сърбеж по кожата, оток, гадене, зачервяване по кожата и
- инфекции (може да засегнат до 1 на 10 души) – признаците могат да включват: студени тръпки и втрисане, висока температура или обрив

**Други нежелани реакции**

Кажете на Вашия лекар **възможно най-скоро**, ако забележите някое от следните неща:

**Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- простуда
- болка в ставите
- главоболие

**Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- пневмония
- инфекция на дебелото черво, причинена от бактериите *Clostridium difficile*
- повишена температура
- гръдна инфекция
- промени в начина, по който функционира черния дроб, повишени чернодробни ензими (доказани при кръвни изследвания)
- уморяемост
- кашлица
- грип
- болка в гърба
- болка в гърлото
- инфекция на синусите
- сърбеж
- обрив и червенина
- болка в крайника
- мускулни крампи
- мускулна слабост
- инфекция на гърлото
- стомашен грип
- анална инфекция
- възпаление на ануса

- твърди изпращения
- издут стомах
- образуване на газове
- високо кръвно налягане
- усещане за мравучкане или тръпнене
- киселини
- хемороиди
- запушен нос
- екзема
- нощно изпотяване
- акне (пъпки)
- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- херпес зостер

#### **Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- зачервяване и болезненост на космените фоликули
- гъбична инфекция на гърлото и устата
- вагинална инфекция
- замъглено зрение (загуба на зрителна острота)

#### **Много редки нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- внезапна тежка алергична реакция, която може да предизвика затруднение в дишането, подуване, сърцебиене, потене, понижаване на кръвното налягане, замаяност, загуба на съзнание и припадък (анафилактична реакция и анафилактичен шок)
- възпаление на черния дроб (хепатит). Признаците и симптомите на хепатит може да включват абнормни резултати от изследвания на функцията на черния дроб, пожълтяване на очите или кожата (жълтеница), болка в дясната част в областта на стомаха, синини по тялото

#### **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- белодробно заболяване, предизвикващо недостиг на въздух (интерстициална белодробна болест)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Entyvio**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Entyvio е само за еднократна употреба.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C). Съхранявайте предварително напълнената(ите) спринцовка(и) в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Ако е необходимо, една предварително напълнена спринцовка може да се остави извън хладилника, защитена от светлина, при стайна температура (до 25 °C) за период до 7 дни. Не използвайте, ако оставите извън хладилника повече от 7 дни.
- Да не се замразява. Да не се оставя на пряка слънчева светлина.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви частици в течността или промяна на цвета (трябва да бъде безцветен до жълт) преди приложение.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Entyvio

- **Активно вещество:** ведолизумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 108 mg ведолизумаб.
- **Други съставки:** лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат дихидрат (E 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Entyvio 108 mg инжекционен разтвор съдържа натрий“ и „Entyvio съдържа полисорбат 80“.

### Как изглежда Entyvio и какво съдържа опаковката

- Entyvio е безцветен до жълт инжекционен разтвор, който се предоставя в стъклена предварително напълнена спринцовка с предпазно устройство за игла, което се активира, за да удължи и заключи предпазителя над иглата след извършване на инжектирането. Спринцовката има гумена капачка на иглата, затворена в пластмасова обвивка и гумена запушалка.
- Entyvio се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1 или 2 предварително напълнени спринцовки, и в групови опаковки, съдържащи 6 (6x1) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Дания

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### България

Такеда България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf.: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**  
A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

#### **Други източници на информация**

Тази листовка е налична във формати, подходящи за незрящи пациенти или пациенти с увредено зрение, и може да се заяви при съответния локален представител на притежателя на разрешението за употреба.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

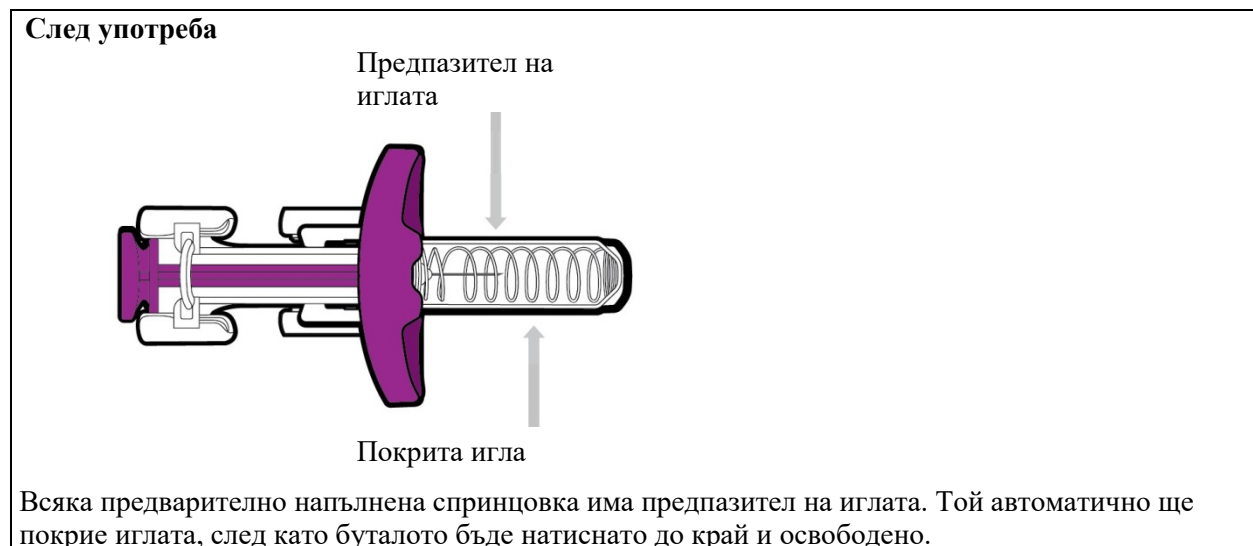
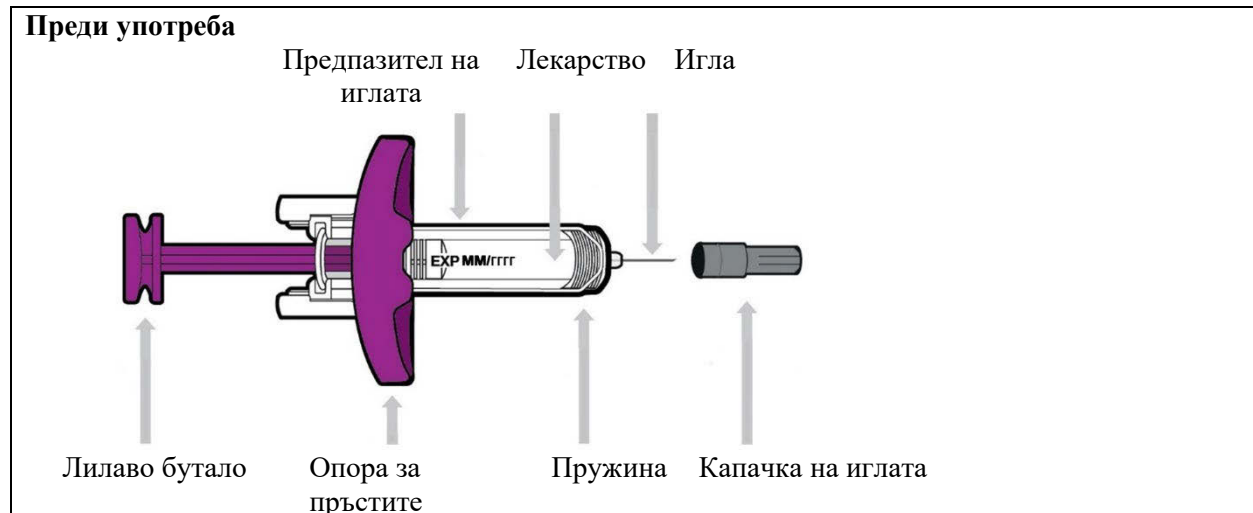
#### **Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

## Инструкции за употреба:

Прочетете и спазвайте инструкциите, преди да инжектирате. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви покаже как да използвате предварително напълнената спринцовка Entyvio, преди да я използвате за първи път.

### Вашата предварително напълнена спринцовка с еднократна доза Entyvio



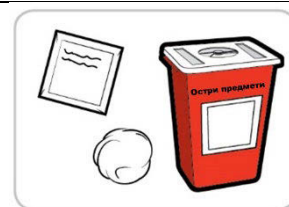
#### 1) Поставете това, което Ви е необходимо за инжектирането, върху чиста равна повърхност

- Извадете опаковката с предварително напълнена спринцовка от хладилника.
  - Ако отваряте картонената опаковка за първи път, проверете дали е добре запечатана. **Не** използвайте предварително напълнената(ите) спринцовка(и), ако картонената опаковка е скъсана или липсва.
  - Проверете срока на годност (EXP) върху картонената опаковка. **Не** използвайте, ако срокът на годност върху картонената опаковка е изтекъл.
  - Извадете една предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка. Съхранявайте всички останали предварително напълнени спринцовки в картонената опаковка в хладилника.

Изчакайте 30 минути



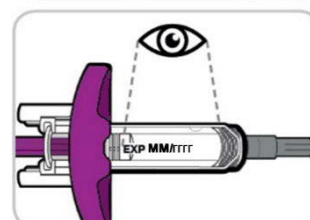
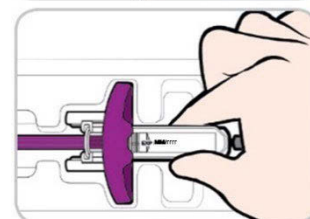
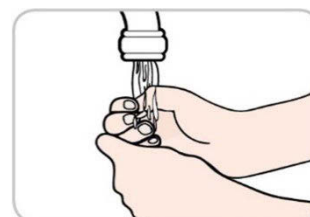
- Изчакайте **30 минути**, за да позволите на предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура.
  - **Не** загрявайте предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин.
  - **Не** я оставяйте изложена на пряка слънчева светлина.
  - **Не** изваждайте предварително напълнената спринцовка от гнездото ѝ, докато не сте готови да инжектирате.



- Ще са Ви необходими следните неща:
  - Тампон, напоен със спирт
  - Памук или марля
  - Контейнер за изхвърляне на остри предмети

## 2) Отворете и проверете предварително напълнената спринцовка

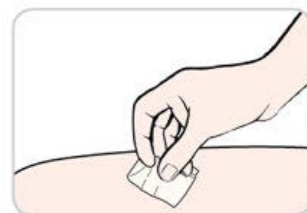
- Измийте ръцете си
- Отлепете хартията над гнездото на спринцовката и извадете предварително напълнената спринцовка, като я държите за тялото.
  - **Не** докосвайте и не хващайте спринцовката за лилавото бутало.
  - **Не** сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
- Проверете предварително напълнената спринцовка за повреда.
  - **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, нито която и да е част от нея, ако е повредена.
- Проверете срока на годност на предварително напълнената спринцовка.
  - **Не** използвайте, ако срокът на годност върху предварително напълнената спринцовка е изтекъл.
- Проверете лекарството. То трябва да бъде безцветно до жълто.
  - **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако лекарството е мътно или ако в него плуват частици.
- Може да видите въздушни мехурчета в спринцовката. Това е нормално.
  - **Не** се опитвайте да махнете въздушните мехурчета от предварително напълнената спринцовка.
  - **Не** разклащайте.



## 3) Подгответе мястото за инжектиране.

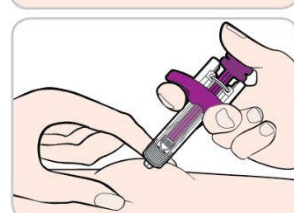
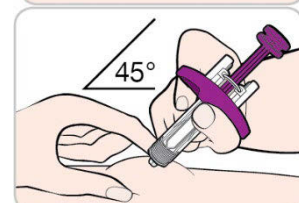
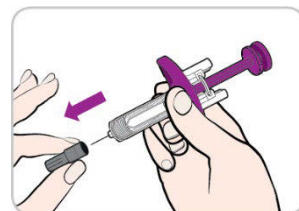
- **Изберете мястото на инжектиране** върху открит участък от кожата на едно от следните места:
  - Предната част на бедрата или
  - Областта на стомаха (корема), но не в радиус от 5 cm около пъпа, или
  - Задната страна на мишницата (само ако обгрижващо лице поставя инжекцията).

- Използвайте ново място за инжектиране или различно място в същата област на инжектиране за всяка следваща инжекция.
  - **Не** инжектирайте върху бенки, белези, синини или кожа, която е нежна, груба, зачервена или повредена.
- Почистете избраното място с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.
  - **Не** докосвайте тази област отново, преди да инжектирате.



#### 4) Инжектирайте Entyvio

- Издърпайте капачката на иглата право напред.
  - **Не** пипайте и не дърпайте лилавото бутало.
  - Може да видите капка от течността на върха на иглата. Това е нормално.
  - **Не** докосвайте и не поставяйте капачката обратно върху иглата.
  - **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е изпускана.
  - **Не** използвайте предварително напълнена спринцовка с огъната или счупена игла.
- Изхвърлете капачката.
- Хванете предварително напълнената спринцовка с 1 ръка, а с другата ръка прищипете кожата около мястото на инжектиране.
  - Задръжте кожата така докато приключи инжектирането.
- Въведете иглата докрай под ъгъл от **45 градуса** в прищипаната кожа
- **Натиснете буталото докрай**, за да инжектирате цялото лекарство.
  - Като държите буталото натиснато, извадете иглата от кожата.
- **Махнете палеца си от буталото**, за да може предпазителят на иглата да покрие иглата.
- Може да видите малко количество кръв на мястото на инжектиране. В този случай, притиснете кожата си с памук или марля.



#### 5) Изхвърлете използваните материали

- Поставете използваната предварително напълнена спринцовка в контейнер, устойчив на пробиване, като контейнер за остри предмети, веднага след употреба.
  - Изхвърлете контейнера за остри предмети според местните разпоредби.
- Останалата част от материалите може да бъде изхвърлена в битовите отпадъци.



## Листовка: информация за пациента

### Entyvio 108 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка ведолизумаб (vedolizumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio
3. Как да използвате Entyvio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Entyvio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Entyvio и за какво се използва

##### Какво представлява Entyvio

Entyvio съдържа активното вещество ‘ведолизумаб’. Ведолизумаб принадлежи към група биологични лекарства, наречени моноклонални антитела (MAb).

##### Как действа Entyvio

Entyvio действа като блокира един протеин по повърхността на белите кръвни клетки, който причинява възпалението при улцерозен колит и болест на Крон. Това намалява степента на възпаление.

##### За какво се използва Entyvio

Entyvio се използва за лечение при възрастни на признаците и симптомите на:

- улцерозен колит умерена до тежка степен
- болест на Крон умерена и тежка степен.

##### Улцерозен колит

Улцерозният колит е заболяване, което предизвиква възпаление на дебелото черво. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

##### Болест на Крон

Болестта на Крон е заболяване, което предизвиква възпаление на храносмилателната система. Ако имате болест на Крон, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не покажете достатъчно добър отговор или ако не можете да понасяте тези лекарства, Вашият лекар може да Ви даде Entyvio, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Entyvio

### Не използвайте Entyvio

- ако сте алергични към ведолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна тежка инфекция – като ТБ (туберкулоза), отравяне на кръвта, тежка диария и повръщане (гастроентерит), инфекция на нервната система.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Entyvio.

**Информирайте незабавно Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра при първо използване на това лекарство, по време на лечението Ви и между дозите:**

- ако получите замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост в ръката или крака, промяна в начина, по който ходите или проблеми с равновесието, упорито изтръпване, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или объркване. Те могат да бъдат симптоми на **сериозно и предизвикващо смърт заболяване на мозъка**, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).
- ако имате **инфекция** или смятате, че имате инфекция – признаците включват втрисане, треперене, упорита кашлица или висока температура. Някои инфекции могат да станат сериозни и дори е възможно да бъдат животозастрашаващи, ако бъдат оставени без лечение.
- ако получите признаци на **алергична реакция**, например хрипове, затруднено дишане, уртикария, сърбеж, оток или замаяност. За по-подробна информация вижте алергични реакции в точка 4.
- ако Ви предстои **ваксинация** или наскоро Ви е правена ваксинация. Entyvio може да повлияе върху начина, по който отговаряте на ваксинацията.
- ако имате рак, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все още може да Ви се прилага Entyvio.
- ако не усещате подобрение, тъй като може да отнеме до 14 седмици на ведолизумаб да подейства при някои пациенти със силно активна болест на Крон

### Деца и юноши

Entyvio не се препоръчва за употреба при деца или юноши (на възраст под 18 години) поради липсата на информация относно употребата на това лекарство в тази възрастова група.

### Други лекарства и Entyvio

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Entyvio не трябва да се дава с други биологични лекарства, които потискат имунната Ви система, тъй като ефектът от това не е известен.

Кажете на Вашия лекар, ако по-рано сте приемали:

- натализумаб (лекарство за множествена склероза) или
- ритуксимаб (лекарство за определени видове рак или ревматоиден артрит),

Вашият лекар ще реши дали може да Ви се прилага Entyvio.

## **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

### Бременност

Ефектите от Entyvio при бременни жени не са известни. Поради това, това лекарство не се препоръчва за употреба по време на бременност. Вие и Вашият лекар трябва да решите, че ползата за Вас е очевидно по-голяма от потенциалния риск за Вас самата и Вашето бебе.

Ако сте жена с детероден потенциал, препоръчва се да избягвате забременяване, докато използвате Entyvio. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 4,5 месеца след последното лечение.

### Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Entyvio преминава в кърмата. Няма достатъчно информация какъв ефект може да има това върху бебето Ви и образуването на кърма. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Entyvio, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство повлиява в малка степен способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини. Малък брой пациенти са почувствали замаяност след прилагане на Entyvio. Ако се чувствате замаяни, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

## **Entyvio 108 mg инжекционен разтвор съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **Entyvio съдържа полисорбат 80**

Това лекарство съдържа 1,48 mg полисорбат 80 във всяка Entyvio 108 mg предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

## **3. Как да използвате Entyvio**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие или Вашият болногледач ще бъдете обучени как да използвате подкожните инжекции Entyvio.

### **Колко Entyvio ще получите**

Лечението с Entyvio е едно и също за улцерозен колит и болестта на Крон.

Препоръчителната доза е 108 mg Entyvio, прилагана като подкожна инжекция веднъж на всеки 2 седмици.

- В началото на лечението лекарят ще Ви приложи дози Entyvio чрез капкова инфузия във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия) за около 30 минути.
- След поне 2 интравенозни инфузии можете да започнете да получавате Entyvio чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция). Първата инжекция под кожата се прави по време на следващата планирана интравенозна инфузия и на всеки 2 седмици след това.

### **Инжектиране на Entyvio**

Подкожните инжекции може да се поставят от Вас или от болногледач, след като преминете обучение как да го направите. Инструкции са дадени в края на тази листовка.

### **Ако сте забравили да приемете или сте пропуснали инжекция с Entyvio**

Ако сте забравили или пропуснали доза, инжектирайте следващата доза възможно най-скоро и след това на всеки 2 седмици.

### **Ако сте спрели употребата на Entyvio**

Не спирайте употребата на Entyvio, без първо да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Сериозни нежелани реакции**

**Незабавно** съобщете на Вашия лекар, ако забележите някое от следните:

- алергични реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) – признаците може да включват: хрипове или затруднено дишане, уртикария, сърбеж по кожата, оток, гадене, зачервяване по кожата и
- инфекции (може да засегнат до 1 на 10 души) – признаците може да включват: студени тръпки и втрисане, висока температура или обрив

### **Други нежелани реакции**

Кажете на Вашия лекар **възможно най-скоро**, ако забележите някое от следните неща:

**Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- простуда
- болка в ставите
- главоболие

**Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- пневмония
- инфекция на дебелото черво, причинена от бактериите *Clostridium difficile*
- повишена температура
- гръдна инфекция
- промени в начина, по който функционира черния дроб, повишени чернодробни ензими (доказани при кръвни изследвания)
- уморяемост
- кашлица
- грип
- болка в гърба
- болка в гърлото
- инфекция на синусите
- сърбеж
- обрив и червенина
- болка в крайника
- мускулни крампи
- мускулна слабост
- инфекция на гърлото
- стомашен грип

- анална инфекция
- възпаление на ануса
- твърди изпражнения
- издут стомах
- образуване на газове
- високо кръвно налягане
- усещане за мравучкане или тръпнене
- киселини
- хемороиди
- запушен нос
- екзема
- нощно изпотяване
- акне (пъпки)
- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- херпес зостер

#### **Нечести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- зачервяване и болезненост на космените фоликули
- гъбична инфекция на гърлото и устата
- вагинална инфекция
- замъглено зрение (загуба на зрителна острота)

#### **Много редки нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- внезапна тежка алергична реакция, която може да предизвика затруднение в дишането, подуване, сърцебиене, потене, понижаване на кръвното налягане, замаяност, загуба на съзнание и припадък (анафилактична реакция и анафилактичен шок)
- възпаление на черния дроб (хепатит). Признаците и симптомите на хепатит може да включват абнормни резултати от изследвания на функцията на черния дроб, пожълтяване на очите или кожата (жълтеница), болка в дясната част в областта на стомаха, синини по тялото

#### **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- белодробно заболяване, предизвикващо недостиг на въздух (интерстициална белодробна болест)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Entyvio**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“.
- Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Entyvio е само за еднократна употреба.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Ако е необходимо, една предварително напълнена писалка може да се остави извън хладилника,

защитена от светлина, при стайна температура (до 25 °C) за период до 7 дни. Не използвайте, ако оставите извън хладилника повече от 7 дни.

- Да не се замразява. Да не се оставя на пряка слънчева светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви частици в течността или промяна на цвета (трябва да бъде безцветен до жълт) преди приложение.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Entyvio

- **Активно вещество:** ведолизумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 108 mg ведолизумаб.
- **Други съставки:** лимонена киселина монохидрат (E 330), натриев цитрат дихидрат (E 331), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Entyvio 108 mg инжекционен разтвор съдържа натрий“ и „Entyvio съдържа полисорбат 80“.

### Как изглежда Entyvio и какво съдържа опаковката

- Entyvio е безцветен до жълт инжекционен разтвор, който се предоставя в стъклена предварително напълнена писалка с автоматизиран щифт на иглата, за да удължи и заключи предпазителя над иглата след извършване на инжектирането.
- Entyvio се предлага в картонени опаковки, съдържащи 1, 2 или 6 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Дания

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf.: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel.: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**  
A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

#### **Други източници на информация**

Тази листовка е налична във формати, подходящи за незрящи пациенти или пациенти с увредено зрение, и може да се заяви при съответния локален представител на притежателя на разрешението за употреба.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

#### **Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Инструкции за употреба:

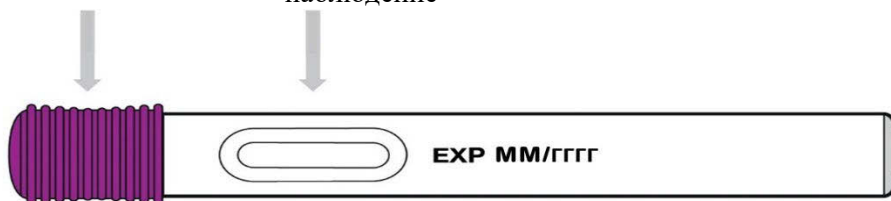
Прочетете и спазвайте инструкциите, преди да инжектирате. Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт трябва да Ви покаже как да използвате предварително напълнената писалка Entyvio, преди да я използвате за първи път.

### **Вашата предварително напълнена писалка с еднократна доза Entyvio**

#### **Преди употреба**

Лилагава капачка

Прозорче за наблюдение



#### **След употреба**

Жълт щифт на иглата

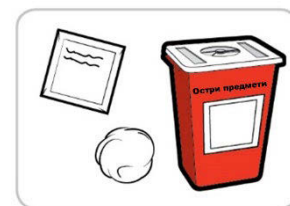
Прозорче за наблюдение  
(Направена инжекция)



**1) Поставете това, което Ви е необходимо за инжектирането, върху чиста равна повърхност**

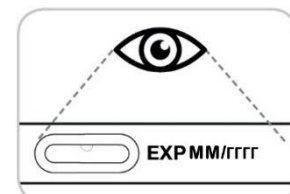
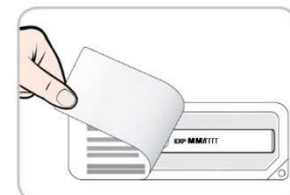
- Извадете опаковката с предварително напълнена писалка от хладилника.
  - Ако отваряте картонената опаковка за първи път, проверете дали е добре запечатана. **Не** използвайте предварително напълнената(ите) писалка(и), ако картонената опаковка е скъсана или липсва.
  - Проверете срока на годност (EXP) върху картонената опаковка. **Не** използвайте, ако срокът на годност върху картонената опаковка е изтекъл.
  - Извадете една предварително напълнена писалка от картонената опаковка. Съхранявайте всички останали предварително напълнени писалки в картонената опаковка в хладилника.
- Изчакайте **30 минути**, за да позволите на предварително напълнената писалка да достигне стайна температура.
  - **Не** загрявайте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин.
  - **Не** я оставяйте изложена на пряка слънчева светлина.
  - **Не** изваждайте предварително напълнената писалка от гнездото ѝ, докато не сте готови да инжектирате.
- Ще са Ви необходими следните неща:
  - Тампон, напоен със спирт
  - Памук или марля
  - Контейнер за изхвърляне на остри предмети

**Изчакайте 30 минути**



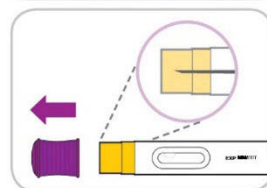
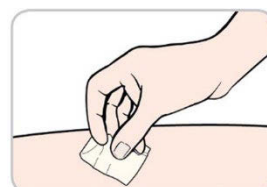
**2) Отворете и проверете предварително напълнената писалка**

- Измийте ръцете си.
- Отлепете хартията над гнездото на писалката и извадете предварително напълнената писалка.
- Проверете предварително напълнената писалка за повреда.
  - **Не** използвайте предварително напълнената писалка, нито която и да е част от нея, ако е повредена.
- Проверете срока на годност на предварително напълнената писалка.
  - **Не** използвайте, ако срокът на годност върху предварително напълнената писалка е изтекъл.
- Проверете лекарството. То трябва да бъде безцветно до жълто.
  - **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е мътно или ако в него плуват частици.
- Може да видите въздушни мехурчета в писалката. Това е нормално.
  - **Не** разклащайте



### 3) Подгответе мястото за инжектиране.

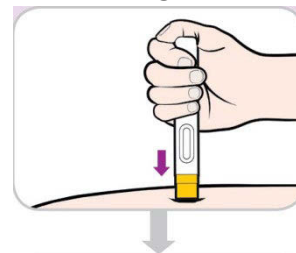
- **Изберете мястото на инжектиране** върху върху открит участък от кожата на едно от следните места:
  - Предната част на бедрата или
  - Областта на стомаха (корема), но не в радиус от 5 cm около пъпа, или
  - Задната страна на мишницата (само ако обгрижващо лице поставя инжекцията).
- Използвайте ново място за инжектиране или различно място в същата област на инжектиране за всяка следваща инжекция.
  - **Не** инжектирайте върху бенки, белези, синини или кожа, която е нежна, груба, зачервена или повредена.
- Почистете избраното място с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.
  - **Не** докосвайте тази област отново, преди да инжектирате.
- Издърпайте лилавата капачка право напред и я изхвърлете.
  - **Не** поставяйте и не натискайте с палеца, пръстите или ръката си жълтия предпазител на иглата.
  - **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка.
  - **Не** използвайте предварително напълнена писалка, ако е изпускана.



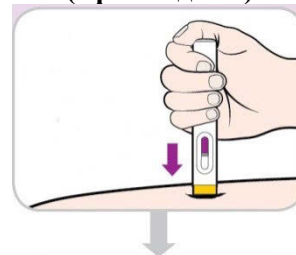
#### 4) Инжектирайте Entyvio

- Хванете предварително напълнената писалка така, че да виждате прозорчето за наблюдение.
- Поставете предварително напълнената писалка под ъгъл от **90 градуса** спрямо мястото на инжектиране.
  - Уверете се, че **жълтият край е към мястото на инжектиране**.
  - **Не натискайте**, докато не сте готови да инжектирате.
- **Натиснете върху предварително напълнената писалка докрай**, за да започнете да инжектирате.
- **Задръжте и бройте до 10**, като поддържате постоянен натиск. Това ще позволи да се инжектира цялото лекарство.
  - Може да чуете 2 щраквания, едно в началото и едно към края на инжектирането.
- **Уверете се, че прозорчето за наблюдение е запълнено в лилаво**, преди да спрете да натискате.
  - Може да видите малко сиво в прозорчето. Това е нормално.
- Вдигнете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране.
  - Жълтият предпазител на иглата ще се спусне и ще заключи иглата.
  - Ако прозорчето за наблюдение не се запълни докрай, обадете се на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Може да не сте получили цялата доза от лекарството.
- Може да видите малко количество кръв на мястото на инжектиране.  
В този случай, притиснете кожата си с памук или марля.

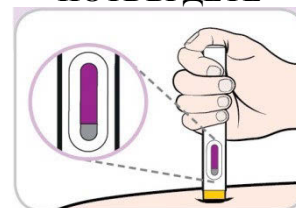
##### НАТИСНЕТЕ



##### ЗАДРЪЖТЕ (Бройте до 10)



##### ПОТВЪРДЕТЕ



#### 5) Изхвърлете използваните материали

- Поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер, устойчив на пробиване, като контейнер за остри предмети, веднага след употреба.
  - Изхвърлете контейнера за остри предмети според местните разпоредби.
- Останалата част от материалите може да бъде изхвърлена в битовите отпадъци.

