

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.

Etter rekonstituering inneholder hver ml 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab er et humanisert IgG₁ monoklonalt antistoff som binder seg til human $\alpha_4\beta_7$ -integrin og blir produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit til off-white frysetørket kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-antagonist.

Crohns sykdom

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-antagonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Entyvio-behandling skal igangsettes og følges opp av kvalifisert helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom (se pkt. 4.4). Pasienter bør få utlevert pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Ulcerøs kolitt

Anbefalt doseregime av Entyvio er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved null, to og seks uker og deretter hver åttende uke.

Behandlingen bør avsluttes hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 10 (se pkt. 5.1).

Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til Entyvio 300 mg hver fjerde uke.

Hos pasienter som har respondert på behandling med Entyvio, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Fornyet behandling

Hvis behandling blir avbrutt og det er behov for gjenoppstart av behandling med Entyvio, kan dosering hver fjerde uke vurderes (se pkt. 5.1). Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil ett år. Effekt ble gjenvunnet uten økning i uønskede reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner under fornyet behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Crohns sykdom

Anbefalt doseregime av Entyvio er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved null, to og seks uker og deretter hver åttende uke.

Pasienter med Crohns sykdom som ikke har vist respons (se pkt 4.4) kan ha nytte av en dose Entyvio ved uke 10. Behandling bør fortsettes hver åttende uke fra uke 14 hos responderende pasienter. Behandling av pasienter med Crohns sykdom bør avsluttes, hvis det ikke er observert noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 14 (se pkt. 5.1).

Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til Entyvio 300 mg hver fjerde uke.

Hos pasienter som har respondert på behandling med Entyvio, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standard behandling.

Fornyet behandling

Hvis behandling er avbrutt og det er behov for gjenoppstart av behandling med Entyvio, kan dosering hver fjerde uke vurderes (se pkt. 5.1). Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil ett år. Effekt ble gjenvunnet uten økning i uønskede reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner under fornyet behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen alderseffekt (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Entyvio er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Doseanbefalinger kan ikke gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av vedolizumab hos barn i alderen 0-17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Entyvio er kun til intravenøs bruk. Det skal rekonstitueres og fortynnes videre før intravenøs administrasjon.

Entyvio skal gis som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasienter skal overvåkes under og etter infusjon (se pkt. 4.4).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose (TB), sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vedolizumab skal bare administreres av helsepersonell med tilgang på utstyr for å håndtere akutte overfølsomhetsreaksjoner inklusiv anafylaksi, hvis de oppstår. Egnede overvåking og medisinske støttetiltak skal være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk ved administrasjon av vedolizumab. Alle pasienter bør observeres kontinuerlig under hver infusjon. Ved de to første infusjonene bør de også observeres i cirka 2 timer etter at infusjonen er avsluttet for tegn og symptomer på akutte overfølsomhetsreaksjoner. For alle etterfølgende infusjoner bør pasienter observeres i cirka 1 time etter avsluttet infusjon.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det har vært rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og overfølsomhetsreaksjoner i kliniske studier. Majoriteten var milde til moderate i alvorlighetsgrad (se pkt. 4.8).

Hvis alvorlig IRR, anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige reaksjoner forekommer, skal administrasjon av Entyvio avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes (f.eks. adrenalin og antihistaminer) (se pkt. 4.3).

Hvis mild til moderat IRR forekommer, kan infusjonshastigheten reduseres eller avbrytes og egnet behandling igangsettes. Så fort mild til moderat IRR gir seg, skal infusjonen fortsette. Leger bør vurdere forbehandling (f.eks. med antihistaminer, hydrokortison og/eller paracetamol) før neste infusjon hos pasienter med tidligere mild til moderat IRR overfor vedolizumab, for å redusere risikoen (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

Vedolizumab er en tarmselektiv integrinantagonist uten identifisert systemisk immunsuppressiv aktivitet (se pkt. 5.1).

Leger bør kjenne til den potensielle økte risikoen for opportunistiske infeksjoner eller infeksjoner der tarmen er en defensiv barriere (se pkt. 4.8). Behandling med Entyvio skal ikke startes opp hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner før infeksjonene er under kontroll, og leger skal vurdere å holde tilbake behandling hos pasienter som utvikler en alvorlig infeksjon mens de er under kronisk behandling med Entyvio. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av Entyvio hos pasienter med kontrollert, kronisk, alvorlig infeksjon eller tidligere tilbakevendende alvorlige infeksjoner. Pasienter skal følges nøye opp med hensyn til infeksjoner før, under og etter behandling. Entyvio er kontraindisert hos pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Før behandling med vedolizumab startes, må pasienter screenes for tuberkulose i henhold til lokal praksis. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres, må egnet anti-tuberkulosebehandling startes i henhold til lokale anbefalinger, før behandling med vedolizumab igangsettes. Hos pasienter diagnostisert med tuberkulose mens de får vedolizumab, skal behandling med vedolizumab avbrytes inntil tuberkuloseinfeksjonen er opphørt.

Noen integrinantagonister og noen systemiske immunsuppressive legemidler har vært forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjelden og ofte fatal opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-viruset (JC-virus). Ved å binde $\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykt i tarmsøkende lymfocytter, utøver vedolizumab en immunsuppressiv effekt spesifikt på tarmen. Selv om en systemisk immunsuppressiv effekt ikke ble sett hos friske individer, er effekt på det systemiske immunsystemet hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ikke kjent.

Helsepersonell skal overvåke pasienter på vedolizumab for nye eller forverrede neurologiske tegn og symptomer, som beskrevet i opplæringsmateriell til leger, og vurdere neurologisk henvisning hvis det forekommer. Pasienten skal få et pasientkort (se pkt. 4.2). Hvis PML mistenkes, må behandling med vedolizumab avbrytes midlertidig. Hvis det bekreftes, må behandling avsluttes permanent.

Maligniteter

Risikoen for malignitet er økt hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet (se pkt. 4.8).

Tidligere og samtidig bruk av biologiske produkter

Ingen kliniske studiedata på vedolizumab er tilgjengelig for pasienter tidligere behandlet med natalizumab eller rituksimab. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av Entyvio hos disse pasientene.

Pasienter som tidligere har vært eksponert for natalizumab bør normalt vente minimum 12 uker før behandling med Entyvio starter, hvis ikke annet er indisert på grunn av pasientens kliniske tilstand.

Ingen kliniske data på samtidig bruk av vedolizumab og biologiske immunsuppressiver er tilgjengelig. Bruk av Entyvio hos slike pasienter anbefales derfor ikke.

Levende og orale vaksiner

I en placebokontrollert studie med friske frivillige, reduserte ikke en enkeltdose på 750 mg vedolizumab raten av beskyttende immunitet mot hepatitt B-virus hos individer som var vaksinert intramuskulært med tre doser av rekombinant hepatitt B-antigen. Individer eksponert for vedolizumab hadde lavere serokonversjonsrater etter å ha fått en inaktivert oral koleravaksine. Påvirkning på andre orale og nasale vaksiner er ukjent. Det anbefales at alle pasienter oppdateres med all immunisering i henhold til gjeldende immuniseringsveiledning før behandling med Entyvio startes opp. Pasienter som behandles med vedolizumab kan fortsette å få ikke-levende vaksiner. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjon av levende vaksiner hos pasienter som får vedolizumab. Administrasjon av influensavaksine bør skje ved injeksjon på linje med rutine i klinisk praksis. Andre levende vaksiner kan administreres samtidig med vedolizumab kun hvis nytten klart overveier risikoen.

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom kan ta inntil 14 uker hos noen pasienter. Årsakene til dette er ikke fullt ut kjente og er muligens forbundet med virkningsmekanismen. Dette skal tas i betraktning, særlig hos pasienter med alvorlig aktiv sykdom ved "baseline" og som ikke tidligere er behandlet med TNF- α -antagonister (se også pkt 5.1.).

Eksplorative undergruppeanalyser fra kliniske studier ved Crohns sykdom antyder at vedolizumab administrert uten samtidig kortikosteroidbehandling kan være mindre effektiv for induksjon av remisjon ved Crohns sykdom, enn når gitt til pasienter som allerede får kortikosteroider (uavhengig av samtidig behandling med immunmodulatorer, se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Vedolizumab har vært studert hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved samtidig administrasjon av kortikosteroider, immunmodulatorer (azatioprin, 6-merkaptopurin og metotreksat) og aminosalisylater. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at samtidig inntak av slike legemidler ikke hadde noen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til vedolizumab. Effekten av vedolizumab på farmakokinetikken til legemidler som ofte blir administrert samtidig, er ikke undersøkt.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner, særlig levende orale vaksiner, skal brukes med forsiktighet samtidig med Entyvio (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruk av dette i minst 18 uker etter siste behandling.

Graviditet

Det er begrenset mengde med data på bruk av vedolizumab hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Entyvio under graviditet, såfremt ikke nytten klart oppveier enhver potensiell risiko for både mor og foster.

Amming

Vedolizumab er påvist i morsmelk hos mennesker. Effekten av vedolizumab på spedbarn er ikke kjent. Ved bruk av vedolizumab hos ammende kvinner skal fordelene av behandling for moren og den potensielle risikoen for spedbarnet tas i betraktning.

Fertilitet

Det finnes ikke data på effekt av vedolizumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner eller hunner er ikke formelt undersøkt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Entyvio har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden svimmelhet har vært rapportert hos et lite antall pasienter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa og sinusitt), hodepine, kvalme, feber, fatigue, hoste, artralgi.

Reaksjoner på injeksjonsstedet (med symptomer som dyspné, bronkospasme, urtikaria, rødming, utslett, samt økt blodtrykk og hjerterefrekvens) er også rapportert hos pasienter som ble behandlet med vedolizumab.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på erfaringer fra kliniske studier og etter markedsføring, og er oppført etter organklassesystem. Innen organklassesystemene listes bivirkninger opp med frekvensene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvens presenteres bivirkningene i fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning(er)
Infeksjøs og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt
	Mindre vanlige	Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis, herpes zoster
	Svært sjeldne	Pneumoni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesi
Øyesykdommer	Svært sjeldne	Tåkesyn
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, mageutspiling, flatulens, hemoroider
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne
	Mindre vanlige	Follikulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Muskelspasmer, rygg smerter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Pyreksi
	Mindre vanlige	Reaksjoner på infusjonsstedet (inkludert smerter og irritasjon på infusjonsstedet), infusjonsrelaterte reaksjoner, frysninger, føle seg kald

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I de kontrollerte studiene GEMINI I og II opplevde 4 % av pasientene som fikk vedolizumab og 3 % av pasientene som fikk placebo en uønsket reaksjon definert av utprøver som en infusjonsrelatert reaksjon (IRR) (se pkt. 4.4). Ingen individuelle rapporter klassifisert som IRR forekom på en rate over 1 %. Majoriteten av IRR var milde eller moderate i intensitet og < 1 % resulterte i avbrytelse av studiebehandling. Observerte IRR forsvant vanligvis uten eller med minimal intervensjon etter infusjonen. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner forekom innen de to første to timene. Av de pasientene som hadde infusjonsrelaterte reaksjoner, hadde de som fikk vedolizumab flere

infusjonsrelaterte reaksjoner innen de 2 første timene enn de pasientene som fikk placebo. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner var ikke alvorlige og oppsto i løpet av infusjonen eller innen den første timen etter at infusjonen var avsluttet.

Én alvorlig IRR ble rapportert hos en pasient med Crohns sykdom i løpet av den andre infusjonen (rapporterte symptomer var dyspné, bronkospasme, urtikaria, rødme, utslett og økt blodtrykk og hjerterytme). Symptomene ble behandlet med godt resultat ved å avbryte infusjonen og behandle med antihistamin og intravenøs hydrokortison. Hos pasienter som fikk vedolizumab ved uke 0 og 2 etterfulgt av placebo, ble det ikke sett økt frekvens av IRR ved fornyet behandling av vedolizumab etter tap av respons.

Infeksjoner

I de kontrollerte studiene GEMINI I og II var hyppigheten av infeksjoner 0,85 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,70 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Infeksjonene besto primært av nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, sinusitt og urinveisinfeksjoner. De fleste pasientene fortsatte med vedolizumab når infeksjonen var over.

I de kontrollerte studiene GEMINI I og II var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 0,07 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,06 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Det var ingen signifikant økning i hyppigheten av alvorlige infeksjoner over tid.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne som fikk vedolizumab har alvorlige infeksjoner vært rapportert, som inkluderer tuberkulose, sepsis (noen ganger fatal), salmonella sepsis, listeria meningitt og cytomegaloviral kolitt.

Maligniteter

Resultater fra det kliniske programmet antyder ikke økt risiko for malignitet ved behandling med vedolizumab til nå. Antallet maligniteter var imidlertid få og langtidseksponeringen var begrenset. Langtidssikkerhet er under utredning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser på opptil 10 mg/kg (cirka 2,5 ganger anbefalt dose) har vært administrert i kliniske studier. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett i kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A33

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel. Det er et humanisert monoklonalt antistoff som binder spesifikt til $\alpha_4\beta_7$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha_4\beta_7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mucosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærceleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i

tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha_4\beta_1$ - og $\alpha_E\beta_7$ -integriner.

$\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykkes på en distinkt undergruppe av "memory" T-hjelpeceller som er karakteristisk for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Begge er kronisk inflammatorisk immunologisk medierte tilstander i magetarmkanalen. Vedolizumab reduserer gastrointestinal inflammasjon hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Hemming av interaksjonen mellom $\alpha_4\beta_7$ og MAdCAM-1 med vedolizumab forhindrer transmigrasjon av tarmsøkende "memory" T-hjelpeceller i tarm over vaskulært endotel inn i parenkymalt vev i ikke-humane primater, og induserer en reversibel 3-ganger økning av disse cellene i perifert blod. Den murine prekursoren til vedolizumab lindret gastrointestinal inflammasjon hos bomullstopptamariner med kolitt, en modell for ulcerøs kolitt.

Hos friske individer, pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, økte ikke vedolizumab nivåer av nøytrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjelpeceller og cytotoksiske T-lymfocytter, total "memory" T-hjelpeceller, monocytter og naturlige drepeceller i perifert blod, uten at det ble observert leukocytose.

Vedolizumab påvirket ikke immunovervåking og inflammasjon i sentralnervesystemet hos ikke-humane primater med eksperimentell autoimmun encefalomyelitt, en modell for multippel sklerose. Vedolizumab påvirket ikke immunrespons ved antigenbelastning av hud og muskel (se pkt. 4.4). Vedolizumab hemmet derimot immunrespons ved gastrointestinal antigenbelastning hos friske frivillige (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

Under behandling med vedolizumab kan det bli dannet antistoffer mot vedolizumab, hovedsakelig av nøytraliserende type. Anti-vedolizumab-antistoffer er forbundet med økt clearance av vedolizumab og lavere forekomst av klinisk remisjon.

Det er rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner etter infusjon av vedolizumab til pasienter som hadde anti-vedolizumab-antistoffer.

Farmakodynamiske effekter

I klinisk studier med vedolizumab i doseområdet 2 til 10 mg/kg, ble det i pasienter observert > 95 % metning av $\alpha_4\beta_7$ -reseptorer på en undergruppe av sirkulerende lymfocytter involvert i immunovervåking i tarm.

Vedolizumab påvirket ikke transport av CD4⁺ og CD8⁺ inn i CNS, vist ved mangel på endring i CD4⁺/CD8⁺-forholdet i cerebrospinalvæske før og etter administrasjon av vedolizumab hos friske frivillige. Disse dataene er i overensstemmelse med undersøkelser i ikke-humane primater som ikke viste effekter på immunovervåking i CNS.

Klinisk effekt

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore ≥ 2) ble vist i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52 (GEMINI I). Inkluderte pasienter hadde opplevd minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonisten infliximab (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

Utredning av endepunktene i uke 6 ble gjort ved dobbeltblindet randomisering (3:2) av 374 pasienter til 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0 og uke 2. Primært endepunkt var andelen pasienter

som opplevde klinisk respons (definert som reduksjon i total Mayo-score på ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra "baseline" med en ledsagende reduksjon i subscore av rektal blødning på ≥ 1 poeng eller subscore av absolutt rektal blødning på ≤ 1 poeng) ved uke 6. Tabell 2 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 2. Effekresultater uke 6 i GEMINI I

Endepunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinisk respons	26 %	47 %*
Klinisk remisjon [§]	5 %	17 % [†]
Slimhinnetilheling [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remisjon: total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng

[¶]Slimhinnetilheling: Mayo endoskopisk subscore på ≤ 1 poeng

Den fordelaktige effekten av vedolizumab på klinisk respons, remisjon og slimhinnetilheling ble observert både hos pasienter uten tidligere eksponering for TNF α -antagonister og hos pasienter der TNF α antagonistbehandling hadde sviktet.

I GEMINI I fikk to kohorter med pasienter vedolizumab uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 373 pasienter fra kohort 1 og 2, som var behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til et av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver åttende uke, 300 mg vedolizumab hver fjerde uke eller placebo hver fjerde uke. Fra uke 6 måtte pasienter som hadde fått klinisk respons og som fikk kortikosteroider begynne på et nedtrappingsregime av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen pasienter i klinisk remisjon ved uke 52. Tabell 3 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 3. Effekresultater uke 52 i GEMINI I

Endepunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab Hver 8. uke n = 122	Vedolizumab Hver 4. uke n = 125
Klinisk remisjon	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slimhinnetilheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remisjon [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [▲]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppen inkluderer de individene som fikk vedolizumab ved uke 0 og uke 2, og som var randomiserte til få placebo fra uke 6 til 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons uke 6 og 52

[#]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon uke 6 og 52

[▲]Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra uke 6 og som hadde klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 72 for placebo, n = 70 for vedolizumab hver åttende uke og n = 73 for vedolizumab hver fjerde uke

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. Cirka én tredjedel av pasientene hadde tidligere svikt i TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 37 % av de som fikk vedolizumab hver åttende uke, 35 % av de som

fikk vedolizumab hver fjerde uke og 5 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slimhinnetilhelning (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remisjon (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroid-fri klinisk remisjon (23 %, 32 %, 4 %) ble sett i populasjonen behandlet med henholdsvis vedolizumab hver åttende uke, hver fjerde uke og placebo, som tidligere hadde svikt i TNF α -antagonistbehandling.

Pasienter som ikke oppnådde respons ved uke 6 forble i studien og fikk vedolizumab hver fjerde uke. Klinisk respons ved bruk av partiell Mayo-score ble oppnådd ved uke 10 og uke 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab (henholdsvis 32 % og 39 %) sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 15 % og 21 %).

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver åttende uke fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 25 % av pasientene ved uke 28 og uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 45 % av pasientene etter 28 uker og 36 % av pasientene etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble nytten av behandling med vedolizumab vist i inntil 196 uker, vurdert ved partiell Mayo-score, klinisk remisjon og klinisk respons.

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble undersøkt med "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ), et sykdomsspesifikt undersøkelseskjema, og SF-36 og EQ-5D, som er generelle undersøkelseskjemaer. Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer for gruppen som fikk vedolizumab, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo ved uke 6 og 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, alle subskalaer av IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon), og alle subskalaer av SF-36 inklusiv "Physical Component Summary" (PCS) og "Mental Component Summary" (MCS).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindeks for Crohns sykdom (CDAI) 220 til 450) ble undersøkt i to studier (GEMINI II og III). Inkluderte pasienter hadde hatt minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt.

GEMINI II var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52. Pasienter (n = 368) ble dobbeltblindet randomisert (3:2) til å få 300 mg vedolizumab eller placebo uke 0 og uke 2. De to primære endepunktene var andelen pasienter i klinisk remisjon (definert som CDAI \leq 150) ved uke 6 og andelen av pasienter som opplevde økt klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med \geq 100 fra "baseline") ved uke 6 (se tabell 4).

GEMINI II inneholdt to kohorter av pasienter som fikk vedolizumab ved uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 461 pasienter fra kohort 1 og 2, som ble behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med \geq 70 fra "baseline") ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til et av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver åttende uke, 300 mg vedolizumab hver fjerde uke eller placebo hver fjerde uke. Pasienter som viste klinisk respons etter 6 uker måtte begynne på nedtrapping av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 52 (se tabell 5).

GEMINI III-studien var en annen randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effekten ved uke 6 og uke 10 både hos en undergruppe av pasienter definert som å ha opplevd minst en sviktende konvensjonell behandling samt sviktende behandling med TNF α -antagonist (inkludert primært ikke-responderende) i tillegg til hos den totale studiepopulasjonen. Totalpopulasjonen inkluderte også pasienter med minst en sviktende konvensjonell behandling og som var TNF α -antagonist-naive. Pasienter (n = 416), inkludert cirka 75 % med sviktende behandling med TNF α -antagonist, ble dobbeltblindet randomisert (1:1) til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0, 2 og 6. Primært endepunkt var andel pasienter i klinisk remisjon ved uke 6 i undergruppen som hadde sviktende behandling med TNF α -antagonist. Som angitt i tabell 4, viser eksplorative analyser at klinisk betydningsfulle resultater ble observert, selv om ikke det primære endepunktet ble oppnådd.

Tabell 4. Effekresultater uke 6 og uke 10 i studiene GEMINI II og III

Studie- endepunkt	Placebo	Vedolizumab
GEMINI II		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Endring i CRP fra baseline til uke 6, median (mikrog/ml)		
Totalt [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI III		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remisjon, uke 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Vedvarende klinisk remisjon ^{#¶}		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ikke statistisk signifikant[‡]Sekundært endepunkt skal ses på som eksplorativt ved forhånds spesifisert statistisk prosedyre[§]ikke statistisk signifikant, de andre endepunktene ble derfor ikke statistisk undersøkt[¶]n = 157 for placebo og n = 158 for vedolizumab[#]Vedvarende klinisk remisjon: klinisk remisjon ved uke 6 og 10[^]Eksplorativt endepunkt

Tabell 5. Effektrresultater uke 52 i GEMINI II

	Placebo n = 153*	Vedolizumab Hver 8. uke n = 154	Vedolizumab Hver 4. uke n = 154
Klinisk remisjon	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Forbedret klinisk respons	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Vedvarende klinisk remisjon [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebogruppen inkluderte de pasientene som fikk vedolizumab uke 0 og 2, og som ble randomisert til å få placebo fra uke 6 til uke 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§] Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra og med uke 6 og som var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 82 for placebo, n = 82 for vedolizumab hver åttende uke og n = 80 for vedolizumab hver fjerde uke

[¶]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon ≥ 80 % av studiebesøkene inklusiv siste besøk (uke 52)

Det ble gjort eksplorative analyser av effektene av samtidig behandling med kortikosteroider og immunmodulatorer på induksjon av remisjon med vedolizumab. Kombinasjonsbehandling, især med kortikosteroider, syntes å være mer effektiv til å indusere remisjon ved Crohns sykdom enn vedolizumab alene eller gitt samtidig med immunmodulatorer, som viste en mindre forskjell fra placebo på remisjonsraten. Klinisk remisjonsrate i GEMINI II ved uke 6 var 10 % (forskjell fra placebo 2 %, 95 % KI, -6, 10) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 14 %, 95 % KI, -1, 29) administrert samtidig med kortikosteroider. I GEMINI III ved uke 6 og 10 var kliniske remisjonsrater henholdsvis 18 % (forskjell fra placebo 3 %, 95 % KI, -7, 13) og 22 % (forskjell fra placebo 8 %, 95 % KI, -3, 19) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 11 %, 95 % KI, 2, 20) og 35 % (forskjell fra placebo 23 %, 95 % KI, 12, 33) administrert samtidig med kortikosteroider. Disse effektene ble sett uavhengig av om immunmodulatorer ble gitt samtidig eller ikke.

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. I GEMINI II hadde cirka halvparten av pasientene hatt tidligere sviktende TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 28 % av de som fikk vedolizumab hver åttende uke, 27 % av de som fikk vedolizumab hver fjerde uke og 13 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons ble oppnådd hos henholdsvis 29 %, 38 % 21 % og kortikosteroid-fri klinisk remisjon ble oppnådd hos henholdsvis 24 %, 16 %, 0 %.

Pasienter som ikke viste respons ved uke 6 i GEMINI II forble i studien og fikk vedolizumab hver fjerde uke. Forbedret klinisk respons ble observert ved uke 10 og 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab, henholdsvis 16 % og 22 %, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, henholdsvis 7 % og 12 %. Det var ingen klinisk betydningsfull forskjell i klinisk remisjon mellom behandlingsgruppene på disse tidspunktene. Analyser ved uke 52 av klinisk remisjon hos pasienter som var ikke-responderende ved uke 6, men som oppnådde respons ved uke 10 eller 14 antyder at ikke-responderende pasienter med Crohns sykdom kan ha nytte av en dose vedolizumab ved uke 10.

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver åttende uke fikk begynne i en åpen, forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 23 % ved uke 28 og 32 % ved uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 46 % etter 28 uker og 41 % etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble klinisk remisjon og klinisk respons observert hos pasienter i opptil 196 uker.

Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer hos gruppene som fikk vedolizumab hver fjerde uke og åttende uke i GEMINI II, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo fra "baseline" til uke 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, total IBDQ og IBDQ-subskalaer av tarmsymptomer og systemisk funksjon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vedolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vedolizumab ved enkeltdosering og gjentatt dosering er undersøkt hos friske individer og hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Hos pasienter som fikk 300 mg vedolizumab som en intravenøs infusjon over 30 minutter ved uke 0 og 2, var gjennomsnittlig trough-konsentrasjon i serum ved uke 6 lik 27,9 mikrog/ml ($SD \pm 15,51$) hos pasienter med ulcerøs kolitt og 26,8 mikrog/ml ($SD \pm 17,45$) hos pasienter med Crohns sykdom. Fra uke 6 fikk pasienter 300 mg vedolizumab hver åttende eller fjerde uke. Hos pasienter med ulcerøs kolitt var gjennomsnittlig trough-konsentrasjon i serum ved "steady state" henholdsvis 11,2 mikrog/ml ($SD \pm 7,24$) og 38,3 mikrog/ml ($SD \pm 24,43$). Hos pasienter med Crohns sykdom var gjennomsnittlig trough-konsentrasjon i serum ved "steady state" henholdsvis 13,0 mikrog/ml ($SD \pm 9,08$) og 34,8 mikrog/ml ($SD \pm 22,55$).

Distribusjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at distribusjonsvolumet til vedolizumab er cirka 5 liter. Plasmaproteinbinding av vedolizumab er ikke undersøkt. Vedolizumab er et terapeutisk monoklonalt antistoff og forventes ikke å binde seg til plasmaproteiner.

Vedolizumab passerer ikke blod-hjernebarrieren etter intravenøs administrasjon. 450 mg vedolizumab administrisert intravenøst ble ikke observert i cerebrospinalvæsken hos friske frivillige.

Eliminasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at vedolizumab har total clearance på cirka 0,157 l/dag og en serumhalveringstid på 25 dager. Eksakt eliminasjonsvei til vedolizumab er ikke kjent. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at selv om lav albumin, høyere kroppsvekt og tidligere behandling med anti-TNF-legemidler kan øke clearance av vedolizumab, anses størrelsen på disse effektene ikke klinisk relevante.

Linearitet

Vedolizumab utviser lineær farmakokinetikk ved serumkonsentrasjoner høyere enn 1 mikrog/ml.

Spesielle populasjoner

Alder påvirker ikke clearance av vedolizumab hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser. Det er ikke gjennomført noen formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til vedolizumab ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Langtids dyrestudier med vedolizumab for å undersøke karsinogent potensiale er ikke gjennomført, fordi farmakologiske responsmodeller for monoklonale antistoffer ikke finnes. Hos en farmakologisk responderende art (cynomolgusaper), var det ingen tegn til cellulær hyperplasi eller systemisk immunomodulering som potensielt kan forbindes med onkogenese i 13- og 26-ukers toksisitetsstudier. Det ble videre ikke funnet noen effekter av vedolizumab på proliferasjonsrate eller cytotoxiskitet på humane tumorceller som uttrykker $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det er ikke utført spesifikke fertilitetsstudier med vedolizumab hos dyr. Det kan ikke trekkes noen definitive konklusjoner med hensyn til reproduksjonsorganer hos hanner ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusape. Gitt manglende binding av vedolizumab til mannlig reproduksjonsvev hos aper og mennesker, og den intakte fertiliteten observert hos β_7 -integrin "knock-out" hammus, forventes det ikke at vedolizumab påvirker mannlig fertilitet.

Administrasjon av vedolizumab til gravide cynomolgusaper under det meste av graviditetsperioden gav ingen tegn på fosterskadelige effekter, eller effekter på prenatal eller postnatal utvikling hos nyfødte opptil 6 måneder. Lave nivåer (<300 mikrog/l) av vedolizumab ble oppdaget på dag 28 etter fødsel i melk hos 3 av 11 cynomolgusaper behandlet med 100 mg/kg vedolizumab dosert hver andre uke og ikke hos noen dyr som fikk 10 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
L-argininhydroklorid
Sakkarose
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Rekonstituert løsning er stabil ved oppbevaring i hetteglasset i 8 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fortynnet oppløsning er stabil i infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i 12 timer ved 20 °C - 25 °C eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Den kombinerte stabiliteten ved bruk av Entyvio i hetteglass og infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske er totalt 12 timer ved 20 °C - 25 °C eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

En 24-timers periode kan omfatte opptil 8 timer ved 2 °C - 8 °C for rekonstituert oppløsning i hetteglasset og opptil 12 timer ved 20 °C - 25 °C for fortynnet oppløsning i infusjonspose, men infusjonsposen må oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i resten av 24-timersperioden.

Ikke frys den rekonstituerte løsningen i hetteglasset eller den fortynnete løsningen i infusjonsposen.

	Oppbevaringsbetingelser	
	Kjøleskap 2 °C-8 °C	20 °C- 25 °C
Rekonstituert oppløsning i hetteglasset	8 timer	Skal ikke oppbevares ¹
Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	24 timer ^{2, 3}	12 timer ²

¹ Opptil 30 minutter er tillatt for rekonstituering

² Oppbevaringstiden forutsetter at den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart blir fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og kun oppbevares i infusjonsposen. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen.

³ Denne oppbevaringstiden kan omfatte opptil 12 timer ved 20 °C- 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C- 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i type 1 hetteglass (20 ml) med gummipropp og aluminiumshette beskyttet med plastkork.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering og infusjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring av Entyvio oppløsning til intravenøs infusjon.
2. Fjern flip-off hetten fra hetteglasset og tørk av med spritserviett. Rekonstruer vedolizumab med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker ved romtemperatur (20 °C-25 °C), ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
3. Før nålen inn i hetteglasset gjennom sentrum av gummiproppen og rett væskestrømmen mot veggen av hetteglasset for å unngå for mye skumdannelse.
4. Roter hetteglasset forsiktig i minst 15 sekunder. Ikke ryst kraftig eller vend opp ned.
5. La hetteglasset stå i opptil 20 minutter ved romtemperatur (20 °C-25 °C), for å rekonstituere og for at skum skal legge seg. Hetteglasset kan roteres og inspiseres for oppløsning i løpet av denne tiden. Hvis det ikke er fullstendig oppløst etter 20 minutter, vent ytterligere 10 minutter for oppløsning.
6. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før fortynning. Oppløsningen skal være klar eller opaliserende, fargeløs til lys gul og uten synlige partikler. Rekonstituert oppløsning med ukarakteristisk farge eller som inneholder partikler skal ikke administreres.
7. Når alt er oppløst, skal hetteglasset vendes forsiktig opp og ned 3 ganger.
8. Trekk umiddelbart ut 5 ml (300 mg) av rekonstituert Entyvio ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
9. Tilsett 5 ml (300 mg) rekonstituert Entyvio til 250 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og bland forsiktig infusjonsposen (5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, trenger ikke å trekkes ut av infusjonsposen før Entyvio settes til). Ikke tilsett andre legemidler til den klargjorte infusjonsløsningen eller det intravenøse infusjonssettet. Administrer infusjonsoppløsningen over 30 minutter (se pkt. 4.2).

Etter rekonstituering bør infusjonsoppløsningen brukes så fort som mulig.

Ubrukte rester av den rekonstituerte oppløsningen eller infusjonen skal ikke oppbevares til gjenbruk.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/14/923/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2014

Dato for siste fornyelse: 12. desember 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801
USA

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal før lansering forsikre at alle leger som forventes å forskrive/bruke Entyvio har mottatt følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Opplæringsmateriell for leger
- Pasientkort

Oppløringsmaterialet for leger skal inneholde følgende hovedbudskap:

- Ta hensyn til pasientens hele anamnese, inkludert tidligere eller samtidig bruk av biologiske legemidler
- I kliniske studier er det ingen erfaring med Entyvio hos pasienter som tidligere er behandlet med natalizumab. Gitt den kjente risikoen for utvikling av PML hos pasienter tidligere eksponert for natalizumab skal leger vanligvis vente 12 uker etter siste natalizumab-dose før behandlingsoppstart med Entyvio.
- Pasienter som behandles med Entyvio bør overvåkes for nye eller forverrede nevrologiske tegn og symptomer, slike som følgende:
 - Progressiv svakhet i kroppens ene side eller klossethet i lemmene
 - Synsforstyrrelser
 - Endret tankesett, hukommelse og orientering, som fører til forvirring eller endret personlighet
- Enhver pasient med nye eller forverrede tegn og symptomer på PML bør vurderes for henvisning til nevrolog på senter/sykehus med utstyr til å diagnostisere PML.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 60 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sakkarose, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vedolizumab

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vedolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen din vil gi deg et pasientkort som du alltid skal ha med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entyvio
3. Hvordan Entyvio vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entyvio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot

Entyvio inneholder virkestoffet vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske legemidler som kalles monoklonale antistoffer (mab-er). Vedolizumab blokkerer et protein på overflaten av hvite blodceller som forårsaker betennelse ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, slik at betennelsen reduseres.

Entyvio brukes til behandling av tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt
- moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller er intolerant overfor disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i mage-tarmkanalen. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller er intolerant overfor disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Entyvio

Bruk ikke Entyvio

- dersom du er allergisk overfor vedolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv alvorlig infeksjon, som tuberkulose, blodforgiftning, alvorlig magetarmkatarr, infeksjon i nervesystemet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du blir gitt Entyvio.

Informér lege eller sykepleier øyeblikkelig før du får dette legemidlet, under behandling og mellom doser:

- hvis du opplever uskarpt syn, synstap eller dobbeltsyn, talevansker, svakhet i armer eller ben, forandringer i måten du går på eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt følelse eller følelseløshet, hukommelsessvikt eller forvirring. Dette kan være symptomer på en **alvorlig og potensielt livstruende tilstand i hjernen** kjent som progressiv multifokal leukoencefalopati (**PML**).
- hvis du har en **infeksjon**, eller tror du har en infeksjon, hvis du får frysninger, skjelvinger, vedvarende hoste eller høy feber. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og muligens også livstruende hvis de ikke behandles.
- hvis du opplever tegn på **en allergisk reaksjon eller andre reaksjoner på infusjonen** som tung pust, pusteproblemer, elveblest, kløe, hevelse eller svimmelhet. Dette kan forekomme i løpet av eller etter infusjonen. For mer detaljert informasjon, se infusjons- og allergiske reaksjoner i avsnitt 4.
- hvis du skal få **vaksiner**, eller nylig har fått en vaksine. Entyvio kan påvirke måten du reagerer på vaksinen.
- hvis du har kreft, informer legen din. Legen din vil avgjøre om du fortsatt kan få Entyvio.
- hvis du ikke føler deg bedre, da det kan ta inntil 14 uker før vedolizumab virker hos noen pasienter med svært aktiv Crohns sykdom

Barn og ungdom

Entyvio anbefales ikke til barn og ungdom (under 18 år) på grunn av utilstrekkelig informasjon om bruk av dette legemidlet hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Entyvio

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Entyvio skal ikke gis sammen med andre biologiske legemidler som påvirker immunsystemet ditt siden effekten av dette ikke er kjent.

Hvis du tidligere har fått natalizumab (et legemiddel til behandling av multippel sklerose) eller rituksimab (et legemiddel til behandling av visse typer kreft og leddgikt, dvs. revmatoid artritt), informer legen din, som vil avgjøre om du kan få Entyvio.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Effekten av Entyvio hos gravide kvinner er ikke kjent. Dette legemidlet anbefales derfor ikke under graviditet hvis ikke legen din anser at nytten for deg klart overgår den potensielle risikoen for deg og barnet ditt.

Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å unngå å bli gravid mens du bruker Entyvio. Du bør bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4,5 måneder etter siste behandling.

Rådfør deg med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Entyvio går over i morsmelk. Det finnes ikke tilstrekkelig informasjon om hvilken effekt dette kan ha på babyen din. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Entyvio skal avsluttes/avstås fra.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Et lite antall pasienter har opplevd svimmelhet etter å ha fått Entyvio. Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Entyvio blir gitt

Dose og frekvens

Behandling med Entyvio er lik for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Den anbefalte dosen er 300 mg Entyvio gitt som følger (se tabell under):

Behandlingsnummer (infusjon)	Behandlingstidspunkt (infusjon)
Behandling 1	Uke 0
Behandling 2	2 uker etter behandling 1
Behandling 3	6 uker etter behandling 1
Videre behandling	Hver 8. uke

Legen din kan vurdere å endre dette behandlingsregimet avhengig av hvor godt Entyvio virker for deg.

- Infusjonen vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier via drypp i en vene i armen din (intravenøs infusjon) i løpet av cirka 30 minutter.
- Ved de to første infusjonene vil lege eller sykepleier nøye overvåke deg under infusjonen og i cirka 2 timer etter at infusjonen er avsluttet. For alle etterfølgende infusjoner (etter de to første), vil du bli overvåket under infusjonen og i cirka 1 time etter avsluttet infusjon.

Dersom du har glemt eller går glipp av en infusjon med Entyvio

Dersom du glemmer eller går glipp av en avtale om å få infusjon, skaff en ny avtale så fort som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Entyvio

Du skal ikke avbryte behandling med Entyvio uten å snakke med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger inkluderer infusjonsreaksjoner eller allergiske reaksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) og infeksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Informér lege **øyeblikkelig** hvis du opplever noe av følgende:

- tung pust eller pusteproblemer
- elveblest
- kløe i huden
- hevelser
- oppkast
- smerter på infusjonsstedet
- rødhet i huden
- frysninger eller skjelvinger
- høy feber eller utslett

Andre bivirkninger du kan oppleve når du tar Entyvio er listet opp nedenfor. Informer lege **så fort som mulig** hvis du opplever noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- forkjølelse
- leddsmerter
- hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- feber
- infeksjon i brystet
- tretthet
- hoste
- influensa
- ryggsmarter
- smerter i halsen
- bihulebetennelse
- kløe
- utslett og rødhet
- smerter i armer og ben
- muskelkramper
- muskelsvakhet
- halsinfeksjon
- magesyke
- analinfeksjon
- analsår
- hard avføring
- oppblåst mage
- tarmgass
- høyt blodtrykk
- prikking i huden
- halsbrann
- hemoroider
- nesetetthet
- eksem
- nattsvette
- akne (kviser)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- rødhet og ømhet i hårfolliklene
- soppinfeksjon i munn og svelg
- vaginal infeksjon
- helvetesild (herpes zoster)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- lungebetennelse
- tåkesyn (tap av synsskarphet)
- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake pusteproblemer, opphovning, raske hjerteslag, svetting, blodtrykkesfall, svimmelhet, bevisstløshet og kollaps (anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Entyvio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Entyvio blir gitt av lege eller sykepleier og pasienter skal ikke behøve å oppbevare og håndtere Entyvio.

Entyvio er kun til engangsbruk.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Oppbevar hetteglasset i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituerte og fortynne de oppløsninger: Brukes umiddelbart. Hvis ikke det er mulig, kanrekonstituert oppløsning i hetteglass oppbevares i opptil 8 timer ved 2 °C -8 °C. Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske kan oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur, ikke over 25 °C, eller i opptil 24 timer i kjøleskap (2 °C - 8 °C); eller i opptil 12 timer ved romtemperatur og i kjøleskap (2 °C - 8 °C) opptil totalt 24 timer. En 24-timers periode kan omfatte opptil 8 timer ved 2 °C-8 °C for rekonstituert oppløsning i hetteglasset og opptil 12 timer ved 20 °C-25 °C for fortynnet oppløsning i infusjonspose, men infusjonsposen må oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C) i resten av 24-timersperioden. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen. Skal ikke fryses.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken eller misfarging før administrasjon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entyvio

Virkestoffet er vedolizumab. Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.

Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininmonohydroklorid, sakkarose og polysorbat 80.

Hvordan Entyvio ser ut og innholdet i pakningen

Entyvio er et hvitt til off-white pulver til konsentrat til infusjonsvæske som kommer i hetteglass med gummipropp og plasthette.

Hver eske med Entyvio inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Danmark

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien/

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

De tte pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig i et format som er egnet for blinde eller svaksynte. Kontakt den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering og infusjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring av Entyvio oppløsning til intravenøs infusjon.
2. Fjern flip-off hetten fra hetteglasset og tørk av med spritserviett. Rekonstruer vedolizumab med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker ved romtemperatur (20 °C-25 °C), ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
3. Før nålen inn i hetteglasset gjennom sentrum av gummiproppen og rett væskestrømmen mot veggen av hetteglasset for å unngå for mye skumdannelse.
4. Roter hetteglasset forsiktig i minst 15 sekunder. Ikke ryst kraftig eller vend opp ned.
5. La hetteglasset stå i opptil 20 minutter ved romtemperatur (20 °C-25 °C), for å rekonstituere og for at skum skal legge seg. Hetteglasset kan roteres og inspiseres for oppløsning i løpet av denne tiden. Hvis det ikke er fullstendig oppløst etter 20 minutter, vent ytterligere 10 minutter for oppløsning.
6. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før fortynning. Oppløsningen skal være klar eller opaliserende, fargeløs til lys gul og uten synlige partikler. Rekonstituert oppløsning med ukarakteristisk farge eller som inneholder partikler skal ikke administreres.
7. Når alt er oppløst, skal hetteglasset vendes forsiktig opp og ned 3 ganger.
8. Trekk umiddelbart ut 5 ml (300 mg) av rekonstituert Entyvio ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
9. Tilsett 5 ml (300 mg) rekonstituert Entyvio til 250 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske og bland forsiktig infusjonsposen (5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske trenger ikke å trekkes ut av infusjonsposen før Entyvio settes til). Ikke tilsett andre legemidler til den klargjorte infusjonsløsningen eller det intravenøse infusjonssettet. Administrer infusjonsoppløsningen over 30 minutter.

Etter rekonstituering bør infusjonsoppløsningen brukes så fort som mulig.

	Oppbevaringsbetingelser	
	Kjøleskap 2 °C - 8 °C	20 °C - 25 °C
Rekonstituert oppløsning i hetteglasset	8 timer	Skal ikke oppbevares ¹
Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	24 timer ^{2, 3}	12 timer ²

¹ Opptil 30 minutter er tillatt for rekonstituering

² Oppbevaringstiden forutsetter at den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart blir fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og kun oppbevares i infusjonsposen. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen.

³ Denne oppbevaringstiden kan omfatte opptil 12 timer ved 20 °C-25 °C.

Skal ikke fryses. Ubrukte rester av den rekonstituerte oppløsningen eller infusjonsoppløsningen skal ikke oppbevares til gjenbruk.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for vedolizumab har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

På bakgrunn av sannsynlig mekanisme og det tilgjengelige antallet spontanrapporter om herpes zoster, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen skal oppdateres med herpes zoster som en ny bivirkning under frekvenskategori mindre vanlige.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjonene.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for vedolizumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder vedolizumab, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.