

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg vedolizumab.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab är en humaniserad, monoklonal IgG<sub>1</sub>-antikropp, som produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till naturvit frystorkad kaka eller pulver.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Ulcerös kolit

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

#### Crohns sjukdom

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

#### Pouchit

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med pouchit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet, som har genomgått proktokolektomi med ileal reservoar (pouch) och anal anastomos på grund av ulcerös kolit och som inte svarat tillfredsställande, eller har uppvisat avtagande behandlingssvar, på antibiotika.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

## Dosering

### Ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av vedolizumab administrerat som en intravenös infusion är 300 mg vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Behandlingen av patienter med ulcerös kolit bör avbrytas om inga tecken på positivt behandlingsvar har observerats vid vecka 10 (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter med avtagande behandlingsvar kan förbättras av att dosfrekvensen av intravenöst administrerat vedolizumab ökas till 300 mg var 4:e vecka.

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

### *Återupptagen behandling*

Om behandlingen med intravenöst administrerat vedolizumab avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var 4:e vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 1 år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

### Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat vedolizumab är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Patienter med Crohns sjukdom som inte har svarat på behandlingen kan förbättras av en dos intravenöst administrerat vedolizumab vid vecka 10 (se avsnitt 4.4). Hos patienter som uppvisar ett positivt behandlingsvar ska behandlingen fortsätta att ges var 8:e vecka från och med vecka 14. Behandlingen av patienter med Crohns sjukdom bör avbrytas om inga tecken på positivt behandlingsvar har observerats vid vecka 14 (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter med avtagande behandlingsvar kan förbättras av att dosfrekvensen av Entyvio ökas till 300 mg var 4:e vecka.

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

### *Återupptagen behandling*

Om behandlingen med intravenöst administrerat vedolizumab avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var 4:e vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 1 år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

### Pouchit

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat vedolizumab är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Behandling med vedolizumab ska sättas in parallellt med standardbehandling med antibiotika (t.ex. fyra veckor på ciprofloxacin) (se avsnitt 5.1).

Överväg att avbryta behandlingen om inga tecken på terapeutisk nytta ses efter 14 veckors behandling med vedolizumab.

### *Återupptagen behandling*

Det finns inga data avseende återupptagen behandling hos patienter med pouchit.

### Särskilda populationer

#### Äldre patienter

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

#### Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

#### Pediatrisk population

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

#### Administreringsätt

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, är endast avsett för intravenös användning. Det ska beredas och sedan spädas ytterligare innan det administreras intravenöst.

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, administreras som en intravenös infusion under 30 minuter. Patienterna ska övervakas under och efter infusionen (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Intravenöst vedolizumab ska administreras i sjukvårdsmiljö där det finns utrustning för behandling av akuta överkänslighetsreaktioner, till exempel anafylaktiska reaktioner, om en sådan skulle uppkomma. Lämplig övervakning och stödjande medicinsk behandling ska finnas tillgängligt för omedelbar användning när vedolizumab administreras intravenöst. Alla patienter ska observeras kontinuerligt under varje infusion. Vid de första 2 infusionerna ska de också observeras under ca 2 timmar efter avslutad infusion med avseende på tecken och symtom på akuta överkänslighetsreaktioner. Vid de efterföljande infusionerna ska patienterna observeras under ca 1 timme efter avslutad infusion.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

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

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

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

### Infektioner

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

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

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

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

Hälso- och sjukvårdspersonal ska övervaka patienter som behandlas med vedolizumab för eventuella nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom på det sätt som beskrivs i läkarnas utbildningsmaterial och om sådana uppstår överväga remiss till neurolog. Patienten ska föras med ett patientkort (se avsnitt 4.2). Om PML misstänks ska behandlingen med vedolizumab avbrytas och om det bekräftas ska behandlingen avslutas permanent.

### Maligniteter

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

### Tidigare och samtidig användning av biologiska läkemedel

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

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

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

#### Levande och orala vacciner

I en placebokontrollerad studie med friska försökspersoner gav en engångs dos på 750 mg vedolizumab ingen sänkning av det immuna skyddet mot hepatit B-virus hos försökspersoner som hade vaccinerats intramuskulärt med 3 doser rekombinant hepatit B-ytantigen. Försökspersoner som hade exponerats för vedolizumab hade sämre antikroppsutveckling efter att de hade fått ett avdödat, oralt koleravaccin. Effekten på andra orala och nasala vacciner är inte känd. Det rekommenderas att alla patienter har samtliga vaccinationer aktuella i enlighet med gällande riktlinjer för vaccinationer innan behandlingen med vedolizumab påbörjas. Patienter som behandlas med vedolizumab kan fortsätta att få icke-levande vacciner. Det finns inga data angående sekundär överföring av infektioner med levande vacciner hos patienter som får vedolizumab. Administrering av influensavaccin ska ske via injektioner i linje med rutinmässig klinisk praxis. Andra levande vacciner får endast administreras samtidigt som vedolizumab om nyttan klart överväger riskerna.

#### Inducering av remission vid Crohns sjukdom

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

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

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

Vedolizumab har administrerats samtidigt med antibiotika till vuxna patienter med pouchit (se avsnitt 5.1). Farmakokinetiken för vedolizumab hos patienter med pouchit har inte studerats (se avsnitt 5.2).

Vedolizumabs inverkan på farmakokinetiken för vanliga, samtidigt administrerade läkemedel har inte studerats.

#### Vaccinationer

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och fortsätta göra det i minst 18 veckor efter avslutad behandling.

### Graviditet

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

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

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av vedolizumab undvikas under graviditet, såvida inte nyttan klart överväger eventuella risker för både modern och fostret.

### Amning

Vedolizumab har uppmätts i bröstmjolk. Effekten av vedolizumab hos ammade spädbarn och effekterna på mjölkproduktionen är inte kända. I en amningsstudie på helammande kvinnor med aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som behandlades med vedolizumab, mättes koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk. Koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk var cirka 0,4 % till 2,2 % av maternell serumkoncentration som uppmätts i tidigare studier med vedolizumab. Den beräknade dagliga medeldosen av vedolizumab hos spädbarnet var 0,02 mg/kg/dag, vilket utgör cirka 21 % av viktjusterad daglig maternell medeldos.

Vid beslut om användning av vedolizumab till kvinnor som ammar ska behandlingens fördelar för modern och potentiella risker för barnet beaktas.

### Fertilitet

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

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vedolizumab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrrel har rapporterats hos ett litet antal av patienterna.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit, influensa och sinusit), huvudvärk, illamående, feber, trötthet, hosta och ledvärk.

Infusionsrelaterade reaktioner (med symtom såsom andnöd, bronkialspasm, urtikaria, vallningar, utslag, ökat blodtryck och högre hjärtfrekvens) har också rapporterats hos patienter som behandlats med vedolizumab.

### Tabell över biverkningar

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

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Biverkningar**

<b>Systemorganklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Bronkit Gastroenterit Övre luftvägsinfektion Influensa Sinuit Faryngit
	Mindre vanliga	Luftvägsinfektion Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis Herpes zoster
	Mycket sällsynta	Lunginflammation
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi
Ögon	Mycket sällsynta	Dimsyn
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägarna, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta Nästäppa Hosta
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga	Analabscess Analsprickor Illamående Dyspepsi Förstoppning Utspänd buk Flatulens Hemorroider Rektal blödning*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag Klåda Eksem Rodnad Nattliga svettningar Akne
	Mindre vanliga	Follikulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk
	Vanliga	Muskelspasmer Ryggsmärta Muskelsvaghet Trötthet Smärta i extremiteterna



Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber Infusionsrelaterad reaktion* (asteni och obehag i bröstet)
	Mindre vanliga	Reaktioner vid infusionsstället (däribland: smärta och irritation vid infusionsstället) Infusionsrelaterad reaktion Köldfrossa Köldkänsla
*Rapporterat i pouchit-studien EARNEST		

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

I den kontrollerade EARNEST-studien (pouchit) med intravenöst administrerat vedolizumab, rapporterades överkänslighetsreaktioner, inklusive IRR, hos 3 av 51 försökspersoner (5,9 %) i vedolizumabgruppen och hos 2 av 51 försökspersoner (3,9 %) i placebogrupper. Rapporterade termer inkluderar sår i munnen, svullnad, perifert ödem, obehag i bröstet, asteni, akut njurskada, obstruktiv lungsjukdom och värmevallningar. Samtliga biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet och ingen bedömdes som allvarlig eller ledde till studieavbrott.

#### Infektioner

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) med intravenöst administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,85 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,70 per patientår hos patienterna som fick placebo. Infektionerna utgjordes till största delen av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, sinusit och urinvägsinfektioner. De flesta patienterna fortsatte behandlingen med vedolizumab när infektionen gått tillbaka.

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var frekvensen allvarliga infektioner 0,07 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,06 per patientår hos patienterna som fick placebo. Det förekom ingen signifikant ökning av förekomsten av allvarliga infektioner över tiden.

I den kontrollerade EARNEST-studien (pouchit) med intravenöst administrerat vedolizumab fick endast 1 av 51 försökspersoner (2,0 %) i vedolizumabgruppen en allvarlig infektion i form av gastroenterit. Personen lades in på sjukhus för observation, återhämtade sig och fullföljde studien.

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

I kliniska studier med intravenöst administrerat vedolizumab (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) var infektionsfrekvensen högre hos patienter på vedolizumab och med BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller mer, jämfört med de med BMI under 30 kg/m<sup>2</sup>.

I kliniska studier med intravenöst administrerat vedolizumab (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) rapporterades en något högre incidens av allvarliga infektioner hos patienter som fick vedolizumab och som tidigare behandlats med TNF $\alpha$ -antagonist, jämfört med patienter som inte tidigare behandlats med TNF $\alpha$ -antagonist.

### Maligniteter

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA33.

### Verkningsmekanism

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

$\alpha_4\beta_7$ -integrinet uttrycks på den delmängd minnes-T-hjälparlymfocyter som i första hand migrerar till mag-tarmkanalen och orsakar den inflammation som kännetecknar ulcerös kolit och Crohns sjukdom, vilka båda är kroniskt inflammatoriska och immunologiskt medierade mag-tarmtillstånd. Vedolizumab

minska inflammationen i mag-tarmkanalen hos patienter med ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller pouchit. Genom att hämma interaktionen mellan  $\alpha_4\beta_7$  och MADCAM-1 med hjälp av vedolizumab förhindras migreringen av tarmsökande minnes-T-hjälparlymfocyter genom kärlendotelet in i parenkymet hos icke-humana primater och en trefaldig ökning av dessa celler i perifert blod induceras. Den murina prekursor till vedolizumab mildrade inflammationen i mag-tarmkanalen hos silkesapor med kolit, en modell av ulcerös kolit.

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

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

### Immunogenicitet

Under behandling med vedolizumab kan antikroppar mot vedolizumab utvecklas, varav de flesta är neutraliserande. Bildandet av antikroppar mot vedolizumab är kopplat till ökad clearance av vedolizumab och lägre frekvens klinisk remission.

Infusionsrelaterade reaktioner efter infusion av vedolizumab har rapporterats hos personer med antikroppar mot vedolizumab.

### Farmakodynamisk effekt

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet av intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng 6 till 12, med endoskop-delpoäng  $\geq 2$ ) påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 och 52 veckor (GEMINI 1). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -antagonisten infliximab (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåtten vid vecka 6 randomiserades 374 patienter dubbelblindat (3:2) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade ett kliniskt behandlingssvar i vecka 6 (definieras som en minskning av total Mayo-poäng med  $\geq 3$  poäng och  $\geq 30$  % från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med  $\geq 1$  poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på  $\leq 1$  poäng). Tabell 2 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten.

**Tabell 2. Effektergebnat från GEMINI 1 vid vecka 6**

Effektmaßt	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Kliniskt svar	26 %	47 %*
Klinisk remission <sup>§</sup>	5 %	17 % <sup>†</sup>
Slemhinneläkning <sup>¶</sup>	25 %	41 % <sup>‡</sup>

\*p &lt; 0,0001

<sup>†</sup>p ≤ 0,001<sup>‡</sup>p < 0,05<sup>§</sup>Klinisk remission: Total Mayo-poäng ≤ 2 poäng och inga enskilda delpoäng > 1 poäng<sup>¶</sup>Slemhinneläkning: Mayo endoskopi-delpoäng ≤ 1 poäng

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

I GEMINI 1 fick 2 patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöåll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 373 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början i vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroider inleda en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmaßt var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor. Tabell 3 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmaßten.

**Tabell 3. Effektergebnat från GEMINI 1 vid vecka 52**

Effektmaßt	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka
		n = 122	n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % <sup>†</sup>	45 % <sup>†</sup>
Varaktigt kliniskt svar <sup>¶</sup>	24 %	57 % <sup>†</sup>	52 % <sup>†</sup>
Slemhinneläkning	20 %	52 % <sup>†</sup>	56 % <sup>†</sup>
Varaktigt klinisk remission <sup>#</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>‡</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>*</sup>	14 %	31 % <sup>§</sup>	45 % <sup>†</sup>

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

<sup>†</sup>p < 0,0001<sup>‡</sup>p < 0,001<sup>§</sup>p < 0,05<sup>¶</sup>Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52<sup>#</sup>Varaktigt klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52<sup>\*</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som inledde kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 72 för placebo, n = 70 för vedolizumab var 8:e vecka och n = 73 för vedolizumab var 4:e vecka

Explorativa analyser ger ytterligare data för de huvudsakliga subgrupper som studerats. Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 35 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. En varaktigt klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slemhinneläkning (42 %, 48 %, 8 %), varaktigt klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) och kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) observerades i den grupp som tidigare inte hade svarat på behandling med TNF $\alpha$ -antagonist och som behandlades med vedolizumab var 8:e vecka, vedolizumab var 4:e vecka respektive placebo.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor fick vara kvar i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Kliniskt svar mätt med partiell Mayo Score-skala uppnåddes i vecka 10 och vecka 14 av en större andel patienter behandlade med vedolizumab (32 % respektive 39 %) jämfört med patienter på placebo (15 % respektive 21 %).

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 25 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och i vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara, fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades fördelarna med vedolizumab, mätt med partiell Mayo Score, såsom klinisk remission och kliniskt svar i upp till 196 veckor.

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

### Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 450 poäng) utvärderades i 2 studier (GEMINI 2 och 3). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

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

GEMINI 2 omfattade 2 patientgrupper som fick vedolizumab vecka 0 och 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 461 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar (definierades som  $\geq$  70 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Patienterna som uppvisade kliniskt svar i vecka 6 fick börja en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor (se Tabell 5).

GEMINI 3 var en andra randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten i vecka 6 och vecka 10 hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst 1 konventionell behandling eller vid behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst 1

konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist. Patienter (n = 416), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat, randomiserades dubbelblindat (1:1) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo vecka 0, 2 och 6. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat. Explorativa analyser visade att det föreligger kliniskt betydelsefulla resultat även om det primära effektmåttet inte uppfylldes, vilket kan utläsas i Tabell 4.

**Tabell 4. Effektergebnat från GEMINI 2 och 3-studierna vid vecka 6 och vecka 10**

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
<b>GEMINI 2-studien</b>		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Förstärkt kliniskt svar, vecka 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % <sup>†</sup> (n = 220)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Förändring av serum-CRP från baslinjen till vecka 6, medianvärde		
Totalt <sup>‡</sup>	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
<b>GEMINI 3-studien</b>		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt <sup>‡</sup>	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶</sup>	12 % (n = 157)	15 % <sup>§</sup> (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, vecka 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶,‡</sup>	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Ihållande klinisk remission <sup>#¶</sup>		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶,‡</sup>	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Bättre kliniskt svar, vecka 6		
Totalt <sup>^</sup>	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>‡</sup>	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er) <sup>^</sup>	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

\*p &lt; 0,05

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

**Tabell 5. Effektergebnat från GEMINI 2 i vecka 52**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 154	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % <sup>†</sup>	36 % <sup>‡</sup>
Förstärkt kliniskt svar	30 %	44 % <sup>‡</sup>	45 % <sup>‡</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>‡</sup>	29 % <sup>‡</sup>
Varaktigt klinisk remission <sup>¶</sup>	14 %	21 %	16 %

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

<sup>†</sup>p ≤ 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som påbörjade kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 82 för placebo, n = 82 för vedolizumab var 8:e vecka och n = 80 för vedolizumab var 4:e vecka

<sup>¶</sup>Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid ≥ 80 % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

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

Explorativa analyser ger ytterligare data över de centrala subgrupper som studeras. I GEMINI 2 hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF $\alpha$ -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 27 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52. Förstärkt klinisk respons uppnåddes hos 29 %, 38 % respektive 21 % av patienterna och kortikosteroidfritt kliniskt svar uppnåddes hos 24 %, 16 % respektive 0 %.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor i GEMINI 2 fick kvarstå i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Förstärkt klinisk respons observerades i vecka 10 och vecka 14 för en större andel patienter på vedolizumab (16 % respektive 22 %) jämfört med patienter på placebo (7 % respektive 12 %). Det förelåg ingen kliniskt betydelsefull skillnad avseende klinisk remission mellan behandlingsgrupperna vid dessa tidpunkter. Analyser av klinisk remission i vecka 52 hos patienter som var non-responders vecka 6, men som hade svarat på behandlingen vecka 10 eller vecka 14 tyder på att patienter med Crohns sjukdom som inledningsvis är non-responders, kan få en positiv effekt av vedolizumab vecka 10.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka i GEMINI 2 fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 23 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 32 % av patienterna vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 46 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 41 % av patienterna vecka 52.



I denna öppna förlängningsstudie observerades klinisk remission och klinisk respons hos patienterna i upp till 196 veckor.

Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab var 4:e vecka och var 8:e vecka i GEMINI 2. Förbättringarna var signifikant större än för placebogruppen från baslinjen till vecka 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, total IBDQ-poäng och IBDQ-delpoäng för symtom från tarmen och systemisk funktion.

### Pouchit

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med kronisk pouchit påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (EARNEST) där effekten utvärderades vecka 14 och vecka 34. Inkluderade patienter hade genomgått proktokolektomi med anläggande av ileoanal reservoar på grund av ulcerös kolit minst ett år före randomiseringen och hade utvecklat kronisk pouchit (definierad som antibiotikaberoende, (upprepad behandling) eller antibiotikarefraktär), med en mPDAI-poäng (modified Pouchitis Disease Activity Index) vid baslinjen på  $\geq 5$  och endoskopisk delpoäng på  $\geq 2$ . Samtliga patienter fick samtidig antibiotikabehandling med ciprofloxacin 500 mg två gånger dagligen från behandlingens början till och med vecka 4. Patienterna fick extra antibiotikakurer under studien vid behov, inklusive vid uppblossande pouchit.

Patienterna (n = 102) randomiserades (1:1) till antingen intravenöst administrerat vedolizumab 300 mg eller intravenöst placebo vecka 0, 2 och 6, och därefter var 8:e vecka till vecka 30. Primärt effektmått var klinisk remission (definierat som en mPDAI-poäng på  $< 5$  och en minskning av total mPDAI-poäng på  $\geq 2$  poäng från baslinjen) vid vecka 14. Tabell 6 visar resultaten för de primära och sekundära effektmåtten vecka 14 och tabell 7 visar resultaten för de sekundära effektmåtten vecka 34.

**Tabell 6. Effektnätresultat från EARNEST vecka 14**

Effektmått	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Skillnad
			Vedolizumab-Placebo (95 % KI) [procentenheter]
Klinisk remission*	9,8 %	31,4 % <sup>†</sup>	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI-remission <sup>‡</sup>	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Kliniskt svar <sup>§</sup>	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

\*Klinisk remission definieras som mPDAI-poäng  $< 5$  och en minskning av total mPDAI-poäng på  $\geq 2$  poäng från baslinjen

<sup>†</sup>p < 0,05

<sup>‡</sup>PDAI-remission definieras som PDAI-poäng  $< 7$  och en minskning av PDAI-poäng på  $\geq 3$  poäng från baslinjen

<sup>§</sup>Kliniskt svar definieras som en minskning av mPDAI-poäng på  $\geq 2$  poäng från baslinjen

**Tabell 7. Effektnätresultat från EARNEST vecka 34**

Effektmått	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Skillnad
			Vedolizumab-Placebo (95 % KI) [procentenheter]
Klinisk remission*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-remission <sup>‡</sup>	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Kliniskt svar <sup>§</sup>	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

\*Klinisk remission definieras som mPDAI-poäng  $< 5$  och en minskning av total mPDAI-poäng på  $\geq 2$  poäng från baslinjen

<sup>‡</sup>PDAI-remission definieras som PDAI-poäng  $< 7$  och en minskning av PDAI-poäng på  $\geq 3$  poäng från baslinjen

<sup>§</sup>Kliniskt svar definieras som en minskning av mPDAI-poäng på  $\geq 2$  poäng från baslinjen

Omkring två tredjedelar av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist (33 i vedolizumabgruppen och 31 i placebogruppen) för ulcerös kolit eller pouchit. Av dessa patienter

uppnådde 33,3 % i vedolizumabgruppen klinisk remission vecka 14 jämfört med 9,7 % i placebogruppen.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för vedolizumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för ulcerös kolit, Crohns sjukdom och pouchit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för enskilda och upprepade doser av vedolizumab har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Farmakokinetiken för vedolizumab har inte studerats hos patienter med pouchit, men förväntas vara likartad den hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Hos patienter som fick 300 mg vedolizumab som en 30 minuter lång intravenös infusion vecka 0 och 2 var de genomsnittliga dalkoncentrationerna i vecka 6 27,9 mikrog/ml (SD ± 15,51) vid ulcerös kolit och 26,8 mikrog/ml (SD ± 17,45) vid Crohns sjukdom. I studier med intravenöst administrerat vedolizumab fick patienterna 300 mg vedolizumab intravenöst var 8:e eller var 4:e vecka från och med vecka 6. Hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 11,2 mikrog/ml (SD ± 7,24) respektive 38,3 mikrog/ml (SD ± 24,43). Hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 13,0 mikrog/ml (SD ± 9,08) respektive 34,8 mikrog/ml (SD ± 22,55).

### Distribution

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

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

### Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser baserade på intravenösa och subkutana data tyder på att clearance av vedolizumab är cirka 0,162 l/dag (linjär eliminering), och halveringstiden i serum 26 dagar. Exakt hur elimineringen av vedolizumab går till är inte känt. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att även om låga albuminnivåer, högre kroppsvikt och tidigare behandling med TNF-hämmare kan öka elimineringen av vedolizumab betraktas storleksordningen på dessa effekter inte vara kliniskt relevanta.

### Linjäritet

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

### Särskilda populationer

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Det har inte utförts några specifika fertilitetsstudier med vedolizumab. Från upprepade studier av allmäntoxicitet hos makaker går det inte att dra några definitiva slutsatser om de manliga reproduktionsorganen. Givet det faktum att vedolizumab inte binder till reproduktionsvävnad hos makaker och människor samt att hanmöss med en  $\beta_7$ -integrin-knockoutgen fortfarande var fertila, förväntas vedolizumab inte påverka mäns fertilitet.

Administrering av vedolizumab till dräktiga makaker under större delen av dräktigheten ledde inte till några effekter på teratogenicitet, prenatal eller postnatal utveckling hos ungarna upp till 6 månaders ålder. Låga nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab uppmättes i bröstmjölken dag 28 efter förlossningen 3 av 11 makaker som behandlats med 100 mg/kg vedolizumab varannan vecka, men inte hos makaker som fick 10 mg/kg.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin  
L-histidinmonohydroklorid  
L-argininhydroklorid  
Sackaros  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

3 år

Den beredda lösningens stabilitet vid användning i injektionsflaska har påvisats i 8 timmar vid 2–8 °C. Den utspädda lösningens stabilitet vid användning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning i en infusionspåse har påvisats i 12 timmar vid 20–25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. Kombinerad stabilitet av vedolizumab vid användning i injektionsflaska och infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning, är totalt 12 timmar vid 20–25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. En 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 8 timmar vid 2–8 °C för beredd lösning i injektionsflaska och upp till 12 timmar vid 20–25 °C för utspädd lösning i infusionspåse men infusionspåsen måste förvaras i kylskåp (2–8 °C) under resten av 24-timmarsperioden. Beredd lösning i injektionsflaska eller utspädd lösning i infusionspåse får ej frysas.

	Förvaringsanvisningar	
	Kylskåp (2–8 °C)	20–25 °C
Beredd lösning i injektionsflaska	8 timmar	Får inte förvaras <sup>1</sup>
Utspädd lösning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning	24 timmar <sup>2,3</sup>	12 timmar <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Upp till 30 minuter medges för beredning

<sup>2</sup> Denna tid utgår från antagandet att den beredda lösningen genast späds ut i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och förvaras endast i infusionspåse. All tid som den beredda lösningen förvaras i injektionsflaska ska subtraheras från tiden som lösningen kan förvaras i infusionspåse.

<sup>3</sup> Denna period kan innefatta upp till 12 timmar vid 20–25 °C.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

##### Anvisningar för beredning och infusion

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

När infusionslösningen är beredd ska den användas så snart som möjligt.

Spara inte oanvänd beredd lösning eller infusionslösning för återanvändning.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 maj 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Vedolizumab är en humaniserad, monoklonal IgG<sub>1</sub>-antikropp, som produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Ofärgad till gul lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Ulcerös kolit

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

#### Crohns sjukdom

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

## Dosering

### Ulcerös kolit och Crohns sjukdom

Den rekommenderade underhållsdosen av subkutant administrerat vedolizumab är 108 mg administrerat som subkutan injektion en gång varannan vecka efter minst 2 intravenösa infusioner. Den första subkutana dosen ska administreras vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa dos och därefter varannan vecka.

För intravenös dosering, se avsnitt 4.2 i produktresumén för Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Det finns otillräckliga data huruvida patienter med avtagande behandlingssvar på underhållsbehandling med subkutant administrerat vedolizumab skulle kunna ha nytta av en ökad dosfrekvens.

Det saknas data avseende övergång från subkutant administrerat vedolizumab till intravenöst administrerat vedolizumab under underhållsbehandling.

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

### Återupptagen behandling och missad(e) dos(er)

Om behandlingen med subkutant administrerat vedolizumab avbryts eller om en patient missar en eller flera schemalagda doser av subkutant administrerat vedolizumab, ska patienten rådås att injicera nästa subkutana dos så snart som möjligt och därefter varannan vecka. I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 46 veckor utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller reaktioner vid injektionsstället efter återupptagandet av behandlingen med subkutant administrerat vedolizumab (se avsnitt 4.8).

### Särskilda populationer

#### Äldre patienter

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

#### Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

#### Pediatrisk population

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

### Administreringsätt

Entyvio injektionsvätska, lösning (i en förfylld spruta eller förfylld injektionspenna) är endast avsedd för subkutan injektion.

Efter övning i subkutan injektionsteknik kan patienten eller någon som vårdar denna injicera vedolizumab subkutant, om läkaren bedömer det lämpligt. Utförliga instruktioner för administrering med den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan finns i respektive bipacksedel.

Ytterligare anvisningar om förberedelser och särskilda anvisningar om hantering, se avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Överkänslighetsreaktioner

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

Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår, måste behandlingen med vedolizumab avslutas omedelbart och lämpliga åtgärder sättas in (se avsnitt 4.3).

#### Infektioner

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

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

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

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

Hälso- och sjukvårdspersonal ska övervaka patienter som behandlas med vedolizumab för eventuella nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom på det sätt som beskrivs i läkarnas utbildningsmaterial och om sådana uppstår överväga remiss till neurolog. Om PML misstänks ska behandlingen med vedolizumab avbrytas och om det bekräftas ska behandlingen avslutas permanent.



## Maligniteter

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

## Tidigare och samtidig användning av biologiska läkemedel

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

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

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

## Levande och orala vacciner

I en placebokontrollerad studie med friska försökspersoner gav en engångsdos på 750 mg vedolizumab ingen sänkning av det immuna skyddet mot hepatit B-virus hos försökspersoner som hade vaccinerats intramuskulärt med 3 doser rekombinant hepatit B-ytantigen. Försökspersoner som hade exponerats för vedolizumab hade sämre antikroppsutveckling efter att de hade fått ett avdödat, oralt koleravaccin. Effekten på andra orala och nasala vacciner är inte känd. Det rekommenderas att alla patienter har samtliga vaccinationer aktuella i enlighet med gällande riktlinjer för vaccinationer innan behandlingen med vedolizumab påbörjas. Patienter som behandlas med vedolizumab kan fortsätta att få icke-levande vacciner. Det finns inga data angående sekundär överföring av infektioner med levande vacciner hos patienter som får vedolizumab. Administrering av influensavaccin ska ske via injektioner i linje med rutinmässig klinisk praxis. Andra levande vacciner får endast administreras samtidigt som vedolizumab om nyttan klart överväger riskerna.

## Inducering av remission vid Crohns sjukdom

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

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

## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vedolizumab har studerats på vuxna patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom med samtidig behandling av kortikosteroider, immunmodulerare (azatioprin, 6-merkaptopurin och metotrexat) och aminosalicylater. Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att samtidig behandling med sådana

ämnen inte har någon kliniskt betydande inverkan på vedolizumabs farmakokinetik. Vedolizumabs inverkan på farmakokinetiken hos vanliga, samtidigt administrerade läkemedel har inte studerats.

### Vaccinationer

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och fortsätta göra det i minst 18 veckor efter avslutad behandling.

### Graviditet

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

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

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av vedolizumab undvikas under graviditet, såvida inte nyttan klart överväger eventuella risker för både modern och fostret.

### Amning

Vedolizumab har uppmätts i bröstmjolk. Effekten av vedolizumab hos ammade spädbarn och effekterna på mjölkproduktionen är inte kända. I en amningsstudie på helammande kvinnor med aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som behandlades med vedolizumab, mättes koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk. Koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk var cirka 0,4 % till 2,2 % av maternell serumkoncentration som uppmätts i tidigare studier med vedolizumab. Den beräknade dagliga medeldosen av vedolizumab hos spädbarnet var 0,02 mg/kg/dag, vilket utgör cirka 21 % av viktjusterad daglig maternell medeldos.

Vid beslut om användning av vedolizumab till kvinnor som ammar ska behandlingens fördelar för modern och potentiella risker för barnet beaktas.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit, influensa och sinuit), huvudvärk, illamående, feber, trötthet, hosta och ledvärk.

Inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhetsprofilen som helhet eller i biverkningar observerades hos patienter som fick vedolizumab subkutant jämfört med säkerhetsprofilen som observerades i kliniska

studier med intravenöst administrerat vedolizumab, med undantag för reaktioner vid injektionsstället (vid subkutan administrering).

### Tabell över biverkningar

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

**Tabell 1. Biverkningar**

<b>Systemorganklass</b>	<b>Frekvens*</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Bronkit Gastroenterit Övre luftvägsinfektion Influensa Sinuit Faryngit
	Mindre vanliga	Luftvägsinfektion Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis Herpes zoster
	Mycket sällsynta	Lunginflammation
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi
Ögon	Mycket sällsynta	Dimsyn
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägarna, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta Nästäppa Hosta
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga	Analabscess Analsprickor Illamående Dyspepsi Förstoppning Utspänd buk Flatulens Hemorroider
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag Klåda Eksem Rodnad Nattliga svettningar Akne
	Mindre vanliga	Follikulit

<b>Systemorganklass</b>	<b>Frekvens*</b>	<b>Biverkningar</b>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk
	Vanliga	Muskelspasmer Ryggsmärta Muskelsvagheter Trötthet Smärta i extremiteterna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber Reaktioner vid injektionsstället <sup>#</sup>
	Mindre vanliga	Reaktioner vid infusionsstället ( däribland: smärta och irritation vid infusionsstället) Infusionsrelaterad reaktion Köldfrossa Köldkänsla

\*Frekvensen är baserad på data från kliniska studier med intravenös administrering om inte annat nämns.

<sup>#</sup>Endast vid subkutan administrering.

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, ödem, erytem eller pruritus) rapporterades hos 5,1 % av patienterna som fick vedolizumab subkutan (poolad säkerhetsanalys). Inga av dessa resulterade i avbruten behandlingen eller ändringar i doseringsschemat. De flesta av reaktionerna vid injektionsstället gick över inom 1–4 dagar. Det förekom inga rapporter om anafylaktiska reaktioner efter subkutan administrering av vedolizumab.

#### Infektioner

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,85 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,70 per patientår hos patienterna som fick placebo. Infektionerna utgjordes till största delen av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, sinusit och urinvägsinfektioner. De flesta patienterna fortsatte behandlingen med vedolizumab när infektionen gått tillbaka.

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var frekvensen allvarliga infektioner 0,07 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,06 per patientår hos patienterna som fick placebo. Det förekom ingen signifikant ökning av förekomsten av allvarliga infektioner över tiden.

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

I kliniska studier med subkutan administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,26 per patientår hos patienterna på vedolizumab. De oftast förekommande infektionerna var nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit och influensa.

I kliniska studier med subkutan administrerat vedolizumab var frekvensen av allvarliga infektioner 0,02 per patientår hos patienter på subkutan administrerat vedolizumab.

I kliniska studier med intravenöst och subkutan administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen högre hos patienter på vedolizumab och med BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller mer, jämfört med de med BMI under 30 kg/m<sup>2</sup>.

I kliniska studier med intravenöst och subkutant administrerat vedolizumab rapporterades en något högre incidens av allvarliga infektioner hos patienter som fick vedolizumab och som tidigare behandlats med TNF $\alpha$ -antagonist, jämfört med patienter som inte tidigare behandlats med TNF $\alpha$ -antagonist.

### Maligniteter

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA33.

#### Verkningsmekanism

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

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

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

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

### Immunogenicitet

Under behandling med vedolizumab kan antikroppar mot vedolizumab utvecklas, varav de flesta är neutraliserande. Bildandet av antikroppar mot vedolizumab är kopplat till ökad clearance av vedolizumab och lägre frekvens klinisk remission.

### Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar där vedolizumab gavs intravenöst till patienter i doser från 2 till 10 mg/kg observerades > 95 % mättnad av  $\alpha 4\beta 7$ -receptorerna på den grupp av cirkulerande lymfocyter som är involverade i tarmens immunkontroll.

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Ulcerös kolit – vedolizumab som intravenös administrering

Effekt och säkerhet av intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng 6 till 12, med endoskop-delpoäng  $\geq 2$ ) påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 och 52 veckor (GEMINI 1). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -antagonisten infliximab (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåtten vid vecka 6 randomiserades 374 patienter dubbelblindat (3:2) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade ett kliniskt behandlingssvar i vecka 6 (definieras som en minskning av total Mayo-poäng med  $\geq 3$  poäng och  $\geq 30$  % från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med  $\geq 1$  poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på  $\leq 1$  poäng). Tabell 2 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten.

**Tabell 2. Effektnätresultat från GEMINI 1 vid vecka 6**

Effektmått	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Kliniskt svar	26 %	47 %*
Klinisk remission <sup>§</sup>	5 %	17 % <sup>†</sup>
Slemhinne-läkning <sup>¶</sup>	25 %	41 % <sup>‡</sup>

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p ≤ 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Klinisk remission: Total Mayo-poäng ≤ 2 poäng och inga enskilda delpoäng > 1 poäng

<sup>¶</sup>Slemhinne-läkning: Mayo endoskopi-delpoäng ≤ 1 poäng

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

I GEMINI 1 fick 2 patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhö­ll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 373 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till 1 av följande behandlingsregimer med början i vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroider inleda en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor. Tabell 3 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten.

**Tabell 3. Effekresultat från GEMINI 1 vid vecka 52**

Effektmått	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 122	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % <sup>†</sup>	45 % <sup>†</sup>
Varaktigt kliniskt svar <sup>¶</sup>	24 %	57 % <sup>†</sup>	52 % <sup>†</sup>
Slemhinne­läkning	20 %	52 % <sup>†</sup>	56 % <sup>†</sup>
Varaktig klinisk remission <sup>#</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>‡</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>▲</sup>	14 %	31 % <sup>§</sup>	45 % <sup>†</sup>

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

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>¶</sup>Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52

<sup>#</sup>Varaktig klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52

<sup>▲</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som inledde kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 72 för placebo, n = 70 för vedolizumab var 8:e vecka och n = 73 för vedolizumab var 4:e vecka

Explorativa analyser ger ytterligare data för de huvudsakliga subgrupper som studerats. Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 35 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. En varaktig klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slemhinne­läkning (42 %, 48 %, 8 %), varaktig klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) och kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) observerades i den grupp som tidigare inte hade svarat på behandling med TNF $\alpha$ -antagonist och som behandlades med vedolizumab var 8:e vecka, vedolizumab var 4:e vecka respektive placebo.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor fick vara kvar i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Kliniskt svar mätt med partiell Mayo Score-skala uppnåddes i vecka 10 och vecka 14 av en större andel patienter behandlade med vedolizumab (32 % respektive 39 %) jämfört med patienter på placebo (15 % respektive 21 %).

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 25 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och i vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara, fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades fördelarna med vedolizumab, mätt med partiell Mayo Score, såsom klinisk remission och kliniskt svar i upp till 196 veckor.

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

#### Ulcerös kolit – vedolizumab som subkutan administrering

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där effektmått utvärderades vid vecka 52 (VISIBLE 1), påvisades effekt och säkerhet av subkutan administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (6–12 poäng på Mayo-skalan med  $\geq 2$  poäng på den endoskopiska subskalan). I VISIBLE 1 (n = 383) ingick patienter som sviktat på behandling med åtminstone 1 konventionellt läkemedel inklusive kortikosteroider, immunmodulerande läkemedel och/eller TNF $\alpha$ -antagonister (däribland primära non-responders). Samtidig användning av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande läkemedel i oförändrad dos tilläts.

De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 efter öppen behandling med intravenöst vedolizumab randomiserades. För utvärdering av effektmått vid vecka 52 randomiserades 216 (56,4 %) patienter dubbelblindat enligt indelning (2:1:1) till 1 av följande behandlingsregimer: vedolizumab subkutan 108 mg varannan vecka, vedolizumab intravenöst 300 mg var 8:e vecka eller placebo.

Vid baslinjen var demografin jämförbar mellan grupperna som fick vedolizumab respektive placebo. Vid baslinjen var värdet på Mayo-skalan mellan 9 och 12 poäng (svår ulcerös kolit) hos ca 62 % av studiedeltagarna och mellan 6 och 8 poäng (medelsvår ulcerös kolit) hos ca 38 % av totala studiepopulationen.

Det primära effektmåttet, klinisk remission, definierades som  $\leq 2$  poäng på den totala Mayo-skalan och inga värden  $> 1$  poäng på de enskilda subskalorna vid vecka 52 för patienter som uppnått kliniskt svar vid vecka 6 efter intravenös induktionsbehandling med vedolizumab. Kliniskt svar definierades som en minskning med  $\geq 3$  poäng på den totala Mayo-skalan och en minskning på  $\geq 30$  % i förhållande till baslinjen med en samtidig minskning av subskalan för rektalblödning på  $\geq 1$  poäng eller ett absolut värde för subskalan för rektalblödning på  $\leq 2$  poäng och ingen enskild subskala med värde  $> 1$  poäng.

Tabell 4 visar resultaten för det primära och de sekundära effektmått.



**Tabell 4. Effektnätresultat för VISIBLE I vid vecka 52**

Effektmått <sup>a</sup>	Placebo <sup>b</sup> n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg var 8:e vecka n = 54	Beräknad <sup>c</sup> behandlings- skillnad (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo	P-värde <sup>c</sup>
Klinisk remission <sup>d</sup>	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Slemhinneläkning <sup>e</sup>	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Varaktigt kliniskt svar <sup>f</sup>	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Varaktigt klinisk remission <sup>g</sup>	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>h</sup>	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

<sup>a</sup>Effektmåtten anges i den ordning som testning med fast sekvens utfördes i syfte att kontrollera för typ 1-fel vid 5 %

<sup>b</sup>Placebogruppen inkluderar de patienter som fick vedolizumab intravenöst vid vecka 0 och 2 och som randomiserades att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

<sup>c</sup>Beräkning av behandlingsskillnaden samt p-värdena för alla effektmått baserar sig på Cochran-Mantel-Haenszels metod

<sup>d</sup>Klinisk remission: Totala Mayo-skalan  $\leq 2$  poäng och inga enskilda subskalor med  $> 1$  poäng vid vecka 52

<sup>e</sup>Slemhinneläkning: Mayo-endoskopisubskala  $\leq 1$  poäng

<sup>f</sup>Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar vid vecka 6 och vecka 52

<sup>g</sup>Varaktigt klinisk remission: Klinisk remission vid vecka 6 och vecka 52

<sup>h</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som sedan avslutat användningen av kortikosteroider och var i klinisk remission vid vecka 52. Antalet patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 24 av dem som fick placebo, n = 45 av dem som fick vedolizumab subkutant och n = 21 av dem som fick vedolizumab intravenöst

NS = icke signifikant (non-significant)(dubbelsidigt p-värde  $> 0,05$ )

Det primära och de sekundära effektmåtten analyserades i subgrupper med patienter som hade sviktat på tidigare behandling med TNF $\alpha$ -antagonist (37 %; n = 80) och patienter som var TNF $\alpha$ -antagonistnaiva (63 %; n = 136). Resultaten för de patienter som fick placebo respektive vedolizumab subkutant enligt dessa subgrupper anges i Tabell 5.

**Tabell 5. VISIBLE 1. Resultat vid vecka 52 utifrån tidigare behandlingsvar med TNF $\alpha$ -antagonist**

	Behandling varannan vecka	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
<b>Behandlingsvikt med TNF<math>\alpha</math>-antagonist</b>	n = 19	n = 39
Klinisk remission	5,3 %	33,3 %
Slemhinneläkning	5,3 %	46,2 %
Varaktigt kliniskt svar	15,8 %	66,7 %
Varaktigt klinisk remission	0 %	2,6 %
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>a</sup>	8,3 %	27,3 %
<b>Naiva för TNF<math>\alpha</math>-antagonist</b>	n = 37	n = 67
Klinisk remission	18,9 %	53,7 %
Slemhinneläkning	29,7 %	62,7 %
Varaktigt kliniskt svar	35,1 %	62,7 %
Varaktigt klinisk remission	8,1 %	22,4 %
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>b</sup>	8,3 %	30,4 %

<sup>a</sup> Antalet patienter som sviktat på tidigare behandling med TNF $\alpha$ -antagonist och som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 12 i placebogruppen och n = 22 i gruppen som fick vedolizumab subkutant

<sup>b</sup> Antalet TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 12 i placebogruppen och n = 23 i gruppen som fick vedolizumab subkutant

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) som är ett sjukdomsspecifikt instrument och EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, som inkluderar EQ 5D VAS) som är ett allmänt instrument, användes för utvärdering av patienternas sjukdomsrelaterade livskvalitet (health related quality of life, HRQOL). Arbetseffektiviteten utvärderades enligt enkäten Work Productivity and Activity Impairment (WPAI-UC). Patienterna som behandlades med vedolizumab subkutant bibehöll de förbättrade värdena i IBDQ, EQ-5D och WPAI-UC vid vecka 52 i högre utsträckning än patienterna som fick placebo.

Patienterna som fullföljde studien VISIBLE 1 kunde delta i en pågående, öppen förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och långtidseffekt av subkutant administrerat vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Patienterna i VISIBLE 1 som inte uppnådde kliniskt svar vid vecka 6, fick en tredje dos vedolizumab 300 mg som intravenös infusion vid vecka 6. Av patienterna som fick en tredje dos vedolizumab 300 mg som intravenös infusion vid vecka 6 uppnådde 79,7 % (114/143) kliniskt svar vid vecka 14. De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 14 kunde gå med i den öppna förlängningsstudien och få vedolizumab 108 mg subkutant varannan vecka. Klinisk remission utvärderades enligt den partiella Mayo-skalan, som är ett standardiserat mått som omfattar 3 av de 4 subskalorna i den totala Mayo-skalan: avföringsfrekvens, rektalblödning och läkarens övergripande utvärdering. Klinisk remission uppnåddes av 39,2 % (40/102) av dessa patienter vid vecka 40 efter att de övergått till vedolizumab subkutant i den öppna förlängningsstudien.

Patienterna som randomiserats till behandling med vedolizumab intravenöst i VISIBLE 1 fick vedolizumab 300 mg intravenöst vid vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka till och med vecka 52. Vid vecka 52 kunde patienterna gå med i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab 108 mg subkutant varannan vecka. Klinisk remission enligt den partiella Mayoskalan bibehölls av 77 % av patienterna vid vecka 24 efter att de övergått till vedolizumab subkutant i den öppna förlängningsstudien.

### Crohns sjukdom – vedolizumab som intravenös administrering

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 450 poäng) utvärderades i 2 studier (GEMINI 2 och 3). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF $\alpha$ -antagonister ( däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

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

GEMINI 2 omfattade 2 patientgrupper som fick vedolizumab vecka 0 och 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 461 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar (definierades som  $\geq$  70 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till 1 av följande behandlingsregimer med början vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Patienterna som uppvisade kliniskt svar i vecka 6 fick börja en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor (se Tabell 7).

GEMINI 3 var en andra randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten i vecka 6 och vecka 10 hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst 1 konventionell behandling eller vid behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst 1 konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF $\alpha$ -antagonist. Patienter (n = 416), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat, randomiserades dubbelblindat (1:1) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo vecka 0, 2 och 6. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF $\alpha$ -antagonist utan tillfredsställande resultat. Explorativa analyser visade att det föreligger kliniskt betydelsefulla resultat även om det primära effektmåttet inte uppfylldes, vilket kan utläsas i Tabell 6.

**Tabell 6. Effektnätat från GEMINI 2 och 3-studierna vid vecka 6 och vecka 10**

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
<b>GEMINI 2-studien</b>		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Förstärkt kliniskt svar, vecka 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % <sup>†</sup> (n = 220)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Förändring av serum-CRP från baslinjen till vecka 6, medianvärde		
Totalt <sup>‡</sup>	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
<b>GEMINI 3-studien</b>		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt <sup>‡</sup>	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶</sup>	12 % (n = 157)	15 % <sup>§</sup> (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, vecka 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶,‡</sup>	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Ihållande klinisk remission <sup>#¶</sup>		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>¶,‡</sup>	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Bättre kliniskt svar, vecka 6		
Totalt <sup>^</sup>	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Svikt vid TNF $\alpha$ -antagonist(er)-behandling <sup>‡</sup>	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF $\alpha$ -antagonist(er) <sup>^</sup>	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

\*p &lt; 0,05

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

**Tabell 7. Effektergebnat från GEMINI 2 i vecka 52**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 154	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % <sup>†</sup>	36 % <sup>‡</sup>
Förstärkt kliniskt svar	30 %	44 % <sup>‡</sup>	45 % <sup>‡</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>‡</sup>	29 % <sup>‡</sup>
Varaktigt klinisk remission <sup>¶</sup>	14 %	21 %	16 %

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

<sup>†</sup>p ≤ 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som påbörjade kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 82 för placebo, n = 82 för vedolizumab var 8:e vecka och n = 80 för vedolizumab var 4:e vecka

<sup>¶</sup>Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid ≥ 80 % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

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

Explorativa analyser ger ytterligare data över de centrala subgrupper som studeras. I GEMINI 2 hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF $\alpha$ -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 27 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52. Förstärkt klinisk respons uppnåddes hos 29 %, 38 % respektive 21 % av patienterna och kortikosteroidfritt kliniskt svar uppnåddes hos 24 %, 16 % respektive 0 %.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor i GEMINI 2 fick kvarstå i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Förstärkt klinisk respons observerades i vecka 10 och vecka 14 för en större andel patienter på vedolizumab (16 % respektive 22 %) jämfört med patienter på placebo (7 % respektive 12 %). Det förelåg ingen kliniskt betydelsefull skillnad avseende klinisk remission mellan behandlingsgrupperna vid dessa tidpunkter. Analyser av klinisk remission i vecka 52 hos patienter som var non-responders vecka 6, men som hade svarat på behandlingen vecka 10 eller vecka 14 tyder på att patienter med Crohns sjukdom som inledningsvis är non-responders, kan få en positiv effekt av vedolizumab vecka 10.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka i GEMINI 2 fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 23 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 32 % av patienterna vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 46 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 41 % av patienterna vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades klinisk remission och klinisk respons hos patienterna i upp till 196 veckor.

Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab var 4:e vecka och var 8:e vecka i GEMINI 2. Förbättringarna var signifikant större än för placebogruppen från baslinjen till vecka 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, total IBDQ-poäng och IBDQ-delpoäng för symtom från tarmen och systemisk funktion.

#### Crohns sjukdom – vedolizumab som subkutan administrering

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie där effektmåten utvärderades vid vecka 52 (VISIBLE 2), påvisades effekt och säkerhet av subkutan administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (220–450 poäng på CDAI-skalan). I VISIBLE 2 (n = 644) ingick patienter som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som var intoleranta mot ett konventionellt läkemedel inklusive kortikosteroider, immunmodulerande läkemedel och/eller TNF $\alpha$ -antagonister ( däribland primära non-responders). Samtidig användning av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerande läkemedel i oförändrad dos tilläts.

De patienter som uppnådde kliniskt svar vid vecka 6 efter öppen behandling med intravenöst vedolizumab randomiserades. För utvärdering av effektmåten vid vecka 52 randomiserades 409 (64 %) patienter dubbelblindat enligt indelning (2:1) till antingen vedolizumab 108 mg subkutan (n = 275) eller placebo subkutan (n = 134) varannan vecka.

Vid baslinjen var demografin jämförbar mellan grupperna som fick vedolizumab respektive placebo. Vid baslinjen var CDAI > 330 (svår Crohns sjukdom) hos ca 41 % och  $\leq$  330 (medelsvår Crohns sjukdom) hos ca 59 % av totala studiepopulationen.

Patienterna som uppnådde klinisk respons (definierat som en minskning av CDAI på  $\geq$  70 poäng jämfört med baslinjen) och som använde kortikosteroider, inledde en period med kortikosteroidnedtrappning från och med vecka 6. Det primära effektmåttet var andelen patienter i klinisk remission (CDAI  $\leq$  150 poäng) vid vecka 52. De sekundära effektmåten utgjordes av andelen patienter med förstärkt kliniskt svar (minskning på  $\geq$  100 CDAI-poäng jämfört med baslinjen) vid vecka 52, andelen patienter som var i remission och inte använde kortikosteroider (patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen, som slutat använda kortikosteroider och var i klinisk remission) vid vecka 52 samt andelen patienter som var TNF $\alpha$ -antagonistnaiva och som uppnådde klinisk remission (CDAI  $\leq$  150 poäng) vid vecka 52. Tabell 8 visar resultaten för det primära och de sekundära effektmåten.

**Tabell 8. Effektergebnat från VISIBLE 2 vid vecka 52**

Effektmått*	Placebo <sup>†</sup> n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka n = 275	Beräknad <sup>‡</sup> behandlingskillnad (95 % CI) Vedolizumab s.c. vs. placebo	P-värde <sup>‡</sup>
Klinisk remission <sup>§</sup>	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Förstärkt kliniskt svar <sup>#</sup>	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Kortikosteroidfri klinisk remission **	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 <sup>‡‡</sup>
Klinisk remission hos TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter <sup>††</sup>	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 <sup>‡‡</sup>

\*Effektmåtten anges i den ordning som testning med fast sekvens utfördes i syfte att kontrollera för typ 1-fel vid 5 %<sup>†</sup>Placebogruppen inkluderar de patienter som fick vedolizumab intravenöst vid vecka 0 och 2 och som randomiserades att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

<sup>‡</sup>Beräkning av behandlingskillnaden samt p-värdena för alla effektmått baserar sig på Cochrane-Mantel-Haenszels metod

<sup>§</sup>Klinisk remission: CDAI  $\leq$  150 poäng vid vecka 52

<sup>#</sup>Förstärkt kliniskt svar: Minskning på  $\geq$  100 poäng på CDAI-skalan vid vecka 52 jämfört med baslinjen (vecka 0)

\*\*Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som sedan avslutat användningen av kortikosteroider och var i klinisk remission vid vecka 52. Antalet patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 44 av dem som fick placebo och n = 95 av dem som fick vedolizumab subkutant.

<sup>††</sup> Klinisk remission (CDAI  $\leq$  150 poäng vid vecka 52) hos TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab subkutant)

<sup>‡‡</sup> nominellt p-värde

NS = icke signifikant (non-significant) (dubbelsidigt p-värde > 0,05)

Det primära och de sekundära effektmåtten analyserades utifrån följande subgrupper: TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter (42 %; n = 170), patienter som hade sviktat på tidigare TNF $\alpha$ -antagonistbehandling (51 %; n = 210) och patienter som var exponerade för tidigare TNF $\alpha$ -antagonistbehandling men inte uppvisat behandlingssvikt (7 %; n = 29). Resultaten för de patienter som fick placebo respektive vedolizumab subkutant enligt dessa subgrupper anges i Tabell 9 och 10.

**Tabell 9. Effektergebnat vid vecka 52 för TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter i VISIBLE 2**

Effektmått	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka n = 107	Behandlingskillnad (95 % CI) vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinisk remission	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)
Förstärkt kliniskt svar	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6, 20,3)
Kortikosteroidfri klinisk remission **	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2, 46,8)

\*\*Antal TNF $\alpha$ -antagonistnaiva patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 22 i placebogruppen och n = 39 i gruppen som fick vedolizumab subkutant.

**Tabell 10. Effektnytt vid vecka 52 för patienter som hade sviktat på tidigare TNF $\alpha$ -antagonistbehandling i VISIBLE 2**

Effektmått	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg varannan vecka n = 151	Behandlingskillnad (95 % CI)
			vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinisk remission	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8, 31,4)
Förstärkt kliniskt svar	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8, 18,2)
Kortikosteroidfri klinisk remission **	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2, 54,5)

\*\* Antal patienter som hade sviktat på tidigare TNF $\alpha$ -antagonistbehandling och som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen var n = 20 i placebogruppen och n = 52 i gruppen som fick vedolizumab subkutant.

HRQOL utvärderades med det sjukdomsspecifika instrumentet IBDQ och med det allmänna instrumentet EQ-5D (inklusive EQ-5D VAS). Arbetseffektiviteten utvärderades med WPAI-CD. Patienterna som behandlades med vedolizumab subkutant bibehöll de förbättrade värdena i IBDQ, EQ-5D och WPAI-UC vid vecka 52 i högre utsträckning än patienterna som fick placebo. Patienterna som fullföljde studien VISIBLE 2 kunde delta i en pågående, öppen förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och långtidseffekt av subkutant administrerat vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

#### Pediatrik population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

#### Absorption

Hos patienter som fick 300 mg vedolizumab som en 30 minuter lång intravenös infusion vecka 0 och 2 var de genomsnittliga dalkoncentrationerna i vecka 6 27,9 mikrog/ml (SD  $\pm$  15,51) vid ulcerös kolit och 26,8 mikrog/ml (SD  $\pm$  17,45) vid Crohns sjukdom. I studier med intravenöst administrerat vedolizumab fick patienterna 300 mg vedolizumab intravenöst var 8:e eller 4:e vecka från och med vecka 6. Hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 11,2 mikrog/ml (SD  $\pm$  7,24) respektive 38,3 mikrog/ml (SD  $\pm$  24,43). Hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 13,0 mikrog/ml (SD  $\pm$  9,08) respektive 34,8 mikrog/ml (SD  $\pm$  22,55).

Patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som deltog i studier där vedolizumab gavs subkutant fick 108 mg vedolizumab varannan vecka från och med vecka 6. Den genomsnittliga minimikoncentrationen i serum vid steady state uppgick till 35,8  $\mu$ g/ml (SD  $\pm$  15,2) hos patienterna med ulcerös kolit och till 31,4  $\mu$ g/ml (SD  $\pm$  14,7) hos patienterna med Crohns sjukdom. Biotillgängligheten av vedolizumab efter en engångsdos på 108 mg vedolizumab subkutant i förhållande till en engångsdos vedolizumab intravenöst, var cirka 75 %. Mediantiden till maximal koncentrationen av vedolizumab i serum ( $t_{max}$ ) var 7 dygn (variationsvidd 3–14 dygn) och genomsnittlig maximal koncentration i serum ( $C_{max}$ ) var 15,4  $\mu$ g/ml (SD  $\pm$  3,2).



## Distribution

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

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

## Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser baserade på intravenösa och subkutana data tyder på att clearance av vedolizumab är cirka 0,162 l/dag (linjär eliminering), och halveringstiden i serum 26 dagar. Exakt hur elimineringen av vedolizumab går till är inte känt. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att även om låga albuminnivåer, högre kroppsvikt och tidigare behandling med TNF-hämmare kan öka elimineringen av vedolizumab betraktas storleksordningen på dessa effekter inte vara kliniskt relevanta.

## Linjäritet

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

## Särskilda populationer

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

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

Det har inte utförts några specifika fertilitetsstudier med vedolizumab. Från upprepade studier av allmäntoxicitet hos makaker går det inte att dra några definitiva slutsatser om de manliga reproduktionsorganen. Givet det faktum att vedolizumab inte binder till reproduktionsvävnad hos makaker och människor samt att hanmöss med en  $\beta_7$ -integrin-knockoutgen fortfarande var fertila, förväntas vedolizumab inte påverka mäns fertilitet.

Administrering av vedolizumab till dräktiga makaker under större delen av dräktigheten ledde inte till några effekter på teratogenicitet, prenatal eller postnatal utveckling hos ungarna upp till 6 månaders ålder. Låga nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab uppmättes i bröstmjölken dag 28 efter förlossningen hos 3 av 11 makaker som behandlats med 100 mg/kg vedolizumab varannan vecka, men inte hos makaker som fick 10 mg/kg.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat  
Natriumcitratdihydrat  
L-histidin  
L-histidinmonohydroklorid  
L-argininhydroklorid  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

24 månader

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Får ej frysas.

Om det behövs kan den förfyllda sprutan och förfyllda injektionspennan förvaras utanför kylskåpet i originalkartongen i rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 7 dagar. Använd inte den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan om den förvarats utanför kylskåpet i mer än 7 dagar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Injektionsvätska, lösning i en 1 ml spruta av typ I-glas, med en fast 27 gauge och 1,27 cm kanyl med tunn vägg. Sprutan har ett kanylskydd av gummi omslutet av ett plastskal och en gummipropp. Den förfyllda sprutan med vedolizumab för subkutan administrering är avsedd för engångsbruk och innehåller 1 dos som injiceras manuellt. Varje förfylld spruta är försedd med en säkerhetsanordning som utlöses och täcker kanylen med ett kanylskydd omedelbart efter att läkemedlet har injicerats.

Förpackningar innehållande 1 förfylld spruta och multiförpackningar innehållande 2 (2 x 1) eller 6 (6 x 1) förfyllda sprutor.

#### Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna i en 1 ml spruta av typ I-glas, med en fast 27 gauge och 1,27 cm kanyl med tunn vägg. Sprutan har ett kanylskydd av gummi omslutet av ett plastskal och en gummipropp.

Den förfyllda injektionspennan med vedolizumab för subkutan administrering är avsedd för engångsbruk och innehåller 1 dos som injiceras mekaniskt. Varje förfylld injektionspenna är försedd med ett kanylskydd som utlöses automatiskt och täcker kanylen omedelbart efter att injektionspennan lyfts från injektionsstället.

Förpackningar innehållande 1 förfylld injektionspenna och multiförpackningar innehållande 2 (2 x 1) eller 6 (6 x 1) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### Anvisningar för administrering

Efter att den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan tagits ut ur kylskåpet, vänta 30 minuter före injicering så att lösningen hinner uppnå rumstemperatur.

Den förfyllda sprutan eller förfyllda injektionspennan får inte lämnas i direkt solljus.

Får ej frysas. Använd inte sprutan eller injektionspennan om den har varit frusen.

Granska lösningen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara ofärgad till gul. Använd inte förfyllda sprutor eller förfyllda injektionspennor som innehåller synliga partiklar eller om lösningen är missfärgad.

Varje förfylld spruta eller förfylld injektionspenna är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/14/923/002 1 förfylld spruta

EU/1/14/923/003 Multiförpackning: 2 (2 x 1) förfyllda sprutor

EU/1/14/923/004 Multiförpackning: 6 (6 x 1) förfyllda sprutor

### Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/14/923/005 1 förfylld injektionspenna

EU/1/14/923/006 Multiförpackning: 2 (2 x 1) förfyllda injektionspennor

EU/1/14/923/007 Multiförpackning: 6 (6 x 1) förfyllda injektionspennor

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 22 maj 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 12 december 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

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

- Produktresumé och bipacksedel
- Förskrivarinformation
- Patientkort när behandling med vedolizumab inleds första gången (med Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning)

Förskrivarinformationens ska innehålla följande huvudbudskap:

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (300 mg)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
vedolizumab

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETTIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA (300 mg)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
vedolizumab  
För intravenös användning efter beredning och spädning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning efter beredning och spädning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

300 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG (MED BLUE BOX) – FÖRFYLLED SPRUTA- (108 mg)  
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
vedolizumab

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

En förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning  
1 förfylld spruta

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning  
Endast för engångsbruk.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) (108 mg)  
(2 x 1 OCH 6 x 1 FÖRFYLLEDA SPRUTOR)**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
vedolizumab

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

En förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multiförpackning: 2 (2 x 1) förfyllda sprutor

Multiförpackning: 6 (6 x 1) förfyllda sprutor

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/003 (2 x 1 förfyllda sprutor)  
EU/1/14/923/004 (6 x 1 förfyllda sprutor)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**MELLANKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) - FÖRFYLDA  
SPRUTOR (108 mg)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
vedolizumab

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

En förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning  
1 förfylld spruta

Del av en multiförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Subkutan användning  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/003 (2 x 1 förfyllda sprutor)  
EU/1/14/923/004 (6 x 1 förfyllda sprutor)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**LOCK (FÖRFYLLED SPRUTA) (108 mg)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
vedolizumab

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast för engångsbruk.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ SPRUTA (108 mg)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Entyvio 108 mg injektionsvätska  
vedolizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,68 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG (MED BLUE BOX) – FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA (108 mg)  
(EXKLUSIVE MULTIFÖRPACKNINGAR)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
vedolizumab

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

En förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning  
1 förfylld injektionspenna

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Subkutan användning  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för engångsbruk.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) (108 mg)  
(2 x 1 OCH 6 x 1 FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
vedolizumab

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

En förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

Multiförpackning: 2 (2 x 1) förfyllda injektionspennor

Multiförpackning: 6 (6 x 1) förfyllda injektionspennor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/006 (2 x 1 förfyllda injektionspennor)  
EU/1/14/923/007 (6 x 1 förfyllda injektionspennor)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN  
MELLANKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) – FÖRFYLLED  
INJEKTIONSPENNA (108 mg)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
vedolizumab

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

En förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning  
1 förfylld injektionspenna

Del av en multiförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Subkutan användning  
Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/923/006 (2x1 förfyllda injektionspennor)  
EU/1/14/923/007 (6x1 förfyllda injektionspennor)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Entyvio 108 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**LOCK (FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA) (108 mg)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
vedolizumab

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Endast för engångsbruk.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA (108 mg)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Entyvio 108 mg injektionsvätska  
vedolizumab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,68 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning vedolizumab**

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad Entyvio är och vad det används för**

##### **Vad Entyvio är**

Entyvio innehåller den aktiva substansen vedolizumab. Vedolizumab tillhör en grupp biologiska läkemedel som kallas monoklonala antikroppar (MAb).

##### **Hur Entyvio verkar**

Entyvio verkar genom att blockera ett protein på ytan av de vita blodkroppar som orsakar inflammationen vid ulcerös kolit, Crohns sjukdom och pouchit. Detta minskar inflammationen.

##### **Vad Entyvio används för**

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

- ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet
- Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet
- kronisk pouchit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet.

##### Ulcerös kolit

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

##### Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en sjukdom som orsakar inflammation i matsmältningssystemet. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att behandlas med andra läkemedel. Om behandlingsresultaten inte är tillfredsställande eller om du inte tål dessa läkemedel kan läkaren ge dig Entyvio för att minska sjukdomssymtomen.

##### Pouchit

Pouchit är en sjukdom som orsakar inflammation i slemhinnan i den reservoar (ficka) som skapades vid operationen för att behandla ulcerös kolit. Om du har pouchit kan du först få antibiotika. Om behandling med antibiotika inte är tillräcklig kan läkaren ge Entyvio för att minska symtomen.

## 2. Vad du behöver veta innan du får Entyvio

### Använd inte Entyvio

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

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Entyvio.

**Berätta omedelbart för läkare eller sjuksköterska** när du först får detta läkemedel, under behandlingen och mellan doserna:

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

### Barn och ungdomar

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

### Andra läkemedel och Entyvio

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

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

Tala om för läkare om du tidigare har tagit:

- natalizumab (ett läkemedel mot multipel skleros) eller
- rituximab (ett läkemedel mot vissa typer av cancer och reumatoid artrit).

Läkaren avgör om du ska få Entyvio eller inte.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### Graviditet

Effekterna av Entyvio hos gravida kvinnor är inte kända. Detta läkemedel rekommenderas därför inte vid graviditet. Du och läkaren bör avgöra om nyttan för dig väger tyngre än den potentiella risken för dig och det ofödda barnet.

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

### Amning

Tala om för läkare om du ammar eller om du tänker börja amma. Entyvio passerar över i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om hur detta kan påverka ditt barn eller mjölkproduktionen. Ett beslut måste fattas huruvida du ska sluta amma eller sluta med behandlingen med Entyvio, efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för ditt barn och fördelen med behandling för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

## **3. Hur du får Entyvio**

### **Hur mycket Entyvio du kommer att få**

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

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

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

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

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

### **Om du glömt eller missar att få Entyvio**

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

### **Om du slutar att använda Entyvio**

Sluta inte använda Entyvio utan att ha talat med läkare.

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Allvarliga biverkningar

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

- allergiska reaktioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) med symtom som kan innefatta: väsljud eller andningssvårigheter, nässelutslag, hudklåda, svullnad, illamående, smärta vid infusionsstället, hudrodnad och
- infektioner (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) med symtom som innefattar: frossa eller skakningar, hög feber eller utslag.

##### Andra biverkningar

Tala **snarast** med din läkare om du drabbas av något av följande:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- förkylning
- ledvärk
- huvudvärk.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

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



**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- röda och ömmande hårsäckar
- svampinfektion i mun och hals
- infektion i vagina
- bältros (herpes zoster).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- lunginflammation
- dimsyn (sänkt synskärpa)
- plötslig, allvarlig allergisk reaktion som kan orsaka andningsproblem, svullnad, snabba hjärtslag, svettning, blodtrycksfall, yrsel, förlorat medvetande och kollaps (anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock).

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- lungsjukdom som orsakar andnöd (interstitiell lungsjukdom)

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Entyvio ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

Entyvio är endast för engångsbruk.

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

**Beredda och utspädda lösningar:** Använd omedelbart. Om detta inte är möjligt, kan beredd lösning i injektionsflaska förvaras i upp till 8 timmar vid 2–8 °C. Utspädd lösning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning kan förvaras i upp till 12 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) eller upp till 24 timmar i kylskåp (2–8 °C), eller i upp till 12 timmar i rumstemperatur och i kylskåp (2–8 °C) upp till sammanlagt totalt 24 timmar. En 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 8 timmar vid 2–8 °C för beredd lösning i injektionsflaska och upp till 12 timmar vid 20–25 °C för utspädd lösning i infusionspåse men infusionspåsen måste förvaras i kylskåp (2–8 °C) under resten av 24-timmarsperioden. All tid den beredda lösningen förvaras i injektionsflaska ska subtraheras från tiden lösningen kan förvaras i infusionspåse.

Får ej frysas.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om det är missfärgat (lösningen ska vara klar eller halvgenomskinlig, ofärgad till ljus gul).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

### България

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

### Magyarország

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

### Danmark

Takeda Pharma A/S  
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470  
medinfoEMEA@takeda.com

### Malta

Drugsales Ltd.  
Tel.: +356 21 419070  
safety@drugsalesltd.com

### Deutschland

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

### Nederland

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

**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 90 42 22  
spain@takeda.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**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 Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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 (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0) 283 064 0902  
medinfoemea@takeda.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

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

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

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Anvisningar för beredning och infusion

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

När infusionslösningen är beredd ska den användas så snart som möjligt.

	<b>Förvaringsanvisningar</b>	
	Kylskåp (2–8 °C)	20–25 °C
Beredd lösning i injektionsflaska	8 timmar	Får inte förvaras <sup>1</sup>
Utspädd lösning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning	24 timmar <sup>2,3</sup>	12 timmar <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Upp till 30 minuter medges för beredning

<sup>2</sup> Denna tid utgår från antagandet att den beredda lösningen genast späds ut i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och förvaras endast i infusionspåse. All tid som den beredda lösningen förvaras i injektionsflaska ska subtraheras från tiden som lösningen kan förvaras i infusionspåse.

<sup>3</sup> Denna period kan innefatta upp till 12 timmar vid 20–25 °C.

Får ej frysas. Spara inte oanvänd beredd lösning eller infusionslösning för återanvändning. Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta vedolizumab**

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad Entyvio är och vad det används för**

##### **Vad Entyvio är**

Entyvio innehåller den aktiva substansen vedolizumab. Vedolizumab tillhör en grupp biologiska läkemedel som kallas monoklonala antikroppar (MAb).

##### **Hur Entyvio verkar**

Entyvio verkar genom att blockera ett protein på ytan av de vita blodkroppar som orsakar inflammationen vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Detta minskar inflammationen.

##### **Vad Entyvio används för**

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

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

##### Ulcerös kolit

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

##### Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en sjukdom som orsakar inflammation i matsmältningssystemet. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att behandlas med andra läkemedel. Om behandlingsresultaten inte är tillfredsställande eller om du inte tål dessa läkemedel kan läkaren ge dig Entyvio för att minska sjukdomssymtomen.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Entyvio

### Använd inte Entyvio

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

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Entyvio.

**Berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** när du för första gången använder detta läkemedel, under behandlingen och mellan doserna:

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

### Barn och ungdomar

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

### Andra läkemedel och Entyvio

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

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

Tala om för läkare om du tidigare har tagit:

- natalizumab (ett läkemedel mot multipel skleros) eller
- rituximab (ett läkemedel mot vissa typer av cancer och reumatoid artrit).

Läkaren avgör om du ska få Entyvio eller inte.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### Graviditet

Effekterna av Entyvio hos gravida kvinnor är inte kända. Detta läkemedel rekommenderas därför inte vid graviditet. Du och läkaren bör avgöra om nyttan för dig väger tyngre än den potentiella risken för dig och det ofödda barnet.

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

### Amning

Tala om för läkare om du ammar eller om du tänker börja amma. Entyvio passerar över i bröstmjölk. Det finns inte tillräckligt med information om hur detta kan påverka ditt barn eller mjölkproduktionen. Ett beslut måste fattas huruvida du ska sluta amma eller sluta med behandlingen med Entyvio, efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för ditt barn och fördelen med behandling för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Entyvio 108 mg injektionsvätska innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Entyvio**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du eller den person som vårdar dig kommer att få utbildning i hur Entyvio ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

### **Hur mycket Entyvio du kommer att få**

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

Rekommenderad dos är 108 mg Entyvio som subkutan injektion en gång varannan vecka.

- När behandlingen inleds kommer läkaren att ge startdoser med Entyvio via ett dropp i en ven i din arm (intravenös infusion) under ca 30 minuter.
- Efter minst 2 intravenösa infusioner kan du börja få Entyvio som en subkutan injektion. Den första subkutana injektionen ges vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa infusion och därefter varannan vecka.

### **Injicering av Entyvio**

De subkutana injektionerna kan ges antingen av dig själv eller av en person som vårdar dig efter utbildning i hur det ska gå till. Instruktioner finns i slutet av denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att använda eller missar en injektion av Entyvio**

Om du glömmet eller missar en dos ska du injicera nästa dos så snart som möjligt och därefter varannan vecka.

### **Om du slutar att använda Entyvio**

Sluta inte använda Entyvio utan att först ha talat med läkare.

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



#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Allvarliga biverkningar

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

- allergiska reaktioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) med symtom som kan innefatta: väsljud eller andningssvårigheter, nässelutslag, hudklåda, svullnad, illamående, hudrodnad och
- infektioner (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) med symtom som kan innefatta: frossa eller skakningar, hög feber eller utslag.

##### Andra biverkningar

Tala **snarast** med din läkare om du drabbas av något av följande:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- förkylning
- ledvärk
- huvudvärk.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

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

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- röda och ömmande hårsäckar
- svampinfektion i mun och hals
- infektion i vagina
- bältros (herpes zoster).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- lunginflammation
- dimsyn (sänkt synskärpa)
- plötslig, allvarlig allergisk reaktion som kan orsaka andningsproblem, svullnad, snabba hjärtslag, svettning, blodtrycksfall, yrsel, förlorat medvetande och kollaps (anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock).

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- lungsjukdom som orsakar andnöd (interstitiell lungsjukdom)

### Rapportering av biverkningar

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

## 5. Hur Entyvio ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Entyvio är endast för engångsbruk
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Om det behövs kan den förfyllda sprutan förvaras utanför kylskåpet i originalkartongen i rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 7 dagar. Använd inte den förfyllda sprutan om den förvarats utanför kylskåpet i mer än 7 dagar.
- Får ej frysas. Får ej lämnas i direkt solljus.
- Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om det är missfärgat (lösningen ska vara ofärgad till gul).
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är vedolizumab. Varje förfylld spruta innehåller 108 mg vedolizumab.
- **Övriga innehållsämnen** är citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Entyvio är en ofärgad till gul injektionsvätska, lösning som tillhandahålls i en förfylld spruta av glas försedd med en nålsäkerhetsanordning som utlöses och täcker nålen med ett nålskydd omedelbart efter att läkemedlet har injicerats.
- Entyvio tillhandahålls i en förpackning innehållande 1 förfylld spruta och i multiförpackningar innehållande 2 (2 x 1) förfyllda sprutor eller 6 (6 x 1) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel.: +356 21 419070  
safety@drugsalesltd.com

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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 (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0)283 064 0902  
medinfoemea@takeda.com

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

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

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

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

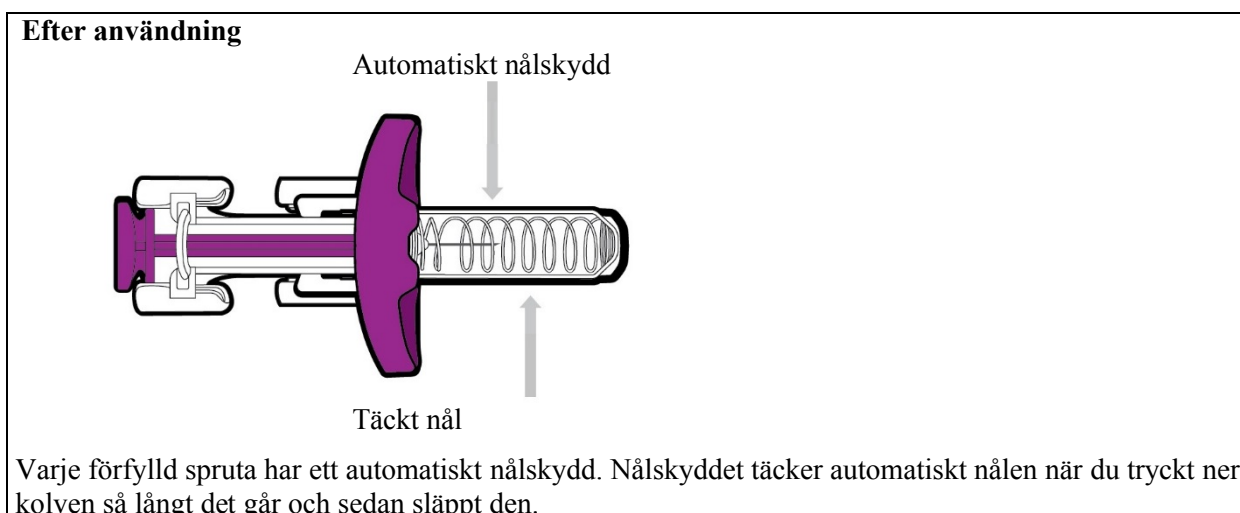
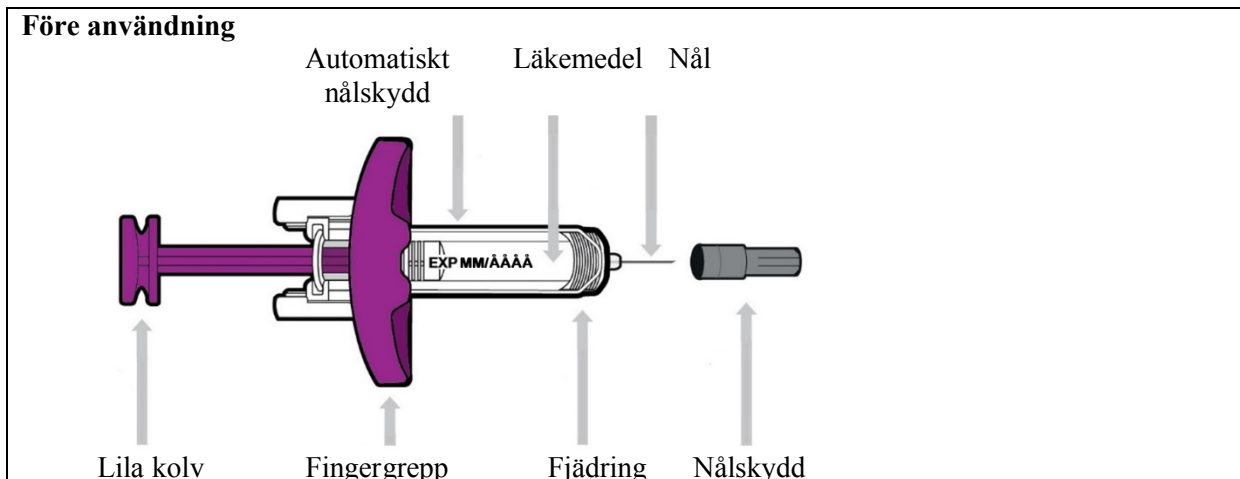
**Spårbarhet**

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## Bruksanvisning:

Läs dessa instruktioner innan du injicerar och följ dem noga. Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonalen ska visa hur den förfyllda sprutan med Entyvio ska användas innan du själv använder den för första gången.

### Förfylld spruta med en dos Entyvio



#### 1) Ta fram det som behövs för injektionen. Lägg allt på en ren, plan yta.

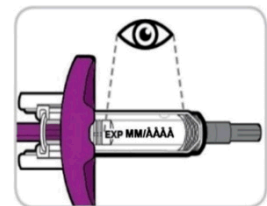
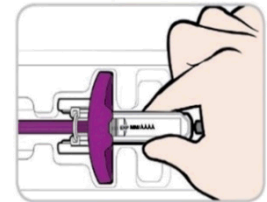
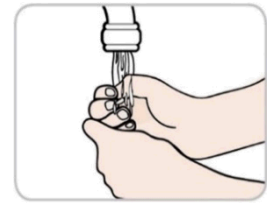
- Ta ut en kartong innehållande 1 förfylld spruta ur kylskåpet.
  - **Använd inte** den förfyllda sprutan om förseglingen av kartongen brutits eller saknas.
  - Kontrollera utgångsdatumet (EXP) på kartongen. **Använd inte** om utgångsdatumet som anges på kartongen har passerat.
- Vänta i **30 minuter** – låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur.
  - **Värm inte upp** den förfyllda sprutan på något annat sätt.
  - **Lägg inte** den förfyllda sprutan i direkt solljus.
  - **Ta inte ut** den förfyllda sprutan ur träget förrän du är redo att injicera.
- Du behöver också:
  - Sprintsudd
  - Bomullstuss eller kompress
  - Behållare för vasst avfall

Vänta i 30 minuter



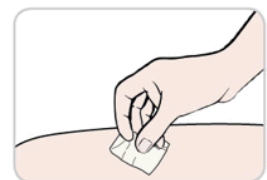
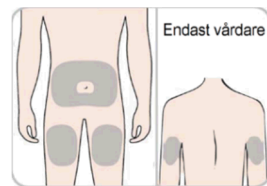
## 2) Öppna och kontrollera den förfyllda sprutan

- Tvätta händerna.
- Dra bort pappershöljet på tråget och ta ut den förfyllda sprutan genom att hålla i dess mittdel.
  - **Rör inte** vid den lila kolven när du tar ut sprutan.
  - **Ta inte av nålskyddet** förrän det är dags att injicera.
- Kontrollera att den förfyllda sprutan inte är skadad.
  - **Använd inte** den förfyllda sprutan om någon del är skadad.
- Kontrollera utgångsdatumet som finns på den förfyllda sprutan.
  - **Använd inte** om utgångsdatumet som anges på den förfyllda sprutan har passerat.
- Kontrollera läkemedlet i sprutan. Vätskan ska vara ofärgad till gul.
  - **Använd inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller om du ser partiklar i vätskan.
- Du kan se luftbubblor i sprutan. Det är helt normalt.
  - **Försök inte** avlägsna luftbubblorna ur den förfyllda sprutan.
  - **Skaka inte sprutan.**



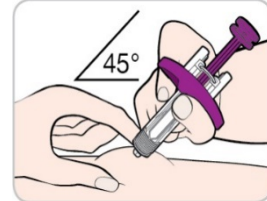
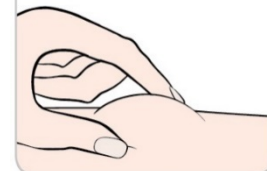
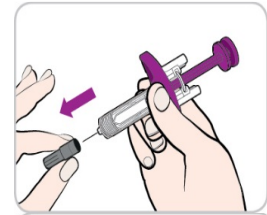
## 3) Förbered injektionsstället

- **Välj ställe för injektionen** på något av följande hudområden:
  - ovansidan låren eller
  - magen, men inte närmare än 5 cm från naveln, eller
  - baksidan av överarmen (endast om en vårdare injicerar).
- Välj ett nytt injektionsställe varje gång – antingen ett nytt hudområde eller ett nytt ställe inom samma hudområde.
  - **Injicera inte** genom födelsemärken, ärr, blåmärken eller ömma, hårda, röda eller skadade hudområden.
- Rengör det valda injektionsstället med en spritsudd. Låt huden torka.
  - **Rör inte** detta område igen förrän vid injektionen.



#### 4) Injicera Entyvio

- Dra av nålskyddet rakt utåt.
  - **Rör inte och dra inte** den lila kolven bakåt.
  - Du kan se en droppe vätska vid nålspetsen. Det är helt normalt.
  - **Rör inte** nålen och **trä inte på** nålskyddet igen.
  - **Använd inte** den förfyllda sprutan om du eller någon annan tappat den.
  - **Använd inte** den förfyllda sprutan om nålen är böjd eller om den gått av.
- Kassera nålskyddet.
- Håll den förfyllda sprutan med ena handen och nyp varsamt ihop huden vid injektionsstället med den andra handen.
  - Håll huden i ett nypgrepp tills injektionen är slutförd.
- Håll sprutan i cirka **45 graders vinkel** och stick in nålen helt och hållet i hudområdet som du nyper om.
- **Tryck ner kolven så långt det går** för att injicera hela dosen.
  - Håll kolven helt nedtryckt och dra ut nålen ur huden.
- **Lyft tummen från kolven.** Nu täcker nålskyddet nålen.
- En liten droppe blod kan sippra fram vid injektionsstället. Tryck i så fall en bomullstuss eller kompress mot huden.



#### 5) Kassera använt material

- Lägga den använda sprutan i en behållare för vasst avfall omedelbart efter användning.
  - Kassera behållaren för vasst avfall enligt gällande anvisningar.
- Övrigt material kan kastas med hushållsavfallet.



## Bipacksedel: Information till patienten

### Entyvio 108 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna vedolizumab

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad Entyvio är och vad det används för**

##### **Vad Entyvio är**

Entyvio innehåller den aktiva substansen vedolizumab. Vedolizumab tillhör en grupp biologiska läkemedel som kallas monoklonala antikroppar (MAb).

##### **Hur Entyvio verkar**

Entyvio verkar genom att blockera ett protein på ytan av de vita blodkroppar som orsakar inflammationen vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Detta minskar inflammationen.

##### **Vad Entyvio används för**

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

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

##### Ulcerös kolit

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

##### Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en sjukdom som orsakar inflammation i matsmältningssystemet. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att behandlas med andra läkemedel. Om behandlingsresultaten inte är tillfredsställande eller om du inte tål dessa läkemedel kan läkaren ge dig Entyvio för att minska sjukdomssymtomen.



## 2. Vad du behöver veta innan du använder Entyvio

### Använd inte Entyvio

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

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Entyvio.

**Berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** när du för första gången använder detta läkemedel, under behandlingen och mellan doserna:

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

### Barn och ungdomar

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

### Andra läkemedel och Entyvio

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

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

Tala om för läkare om du tidigare har tagit:

- natalizumab (ett läkemedel mot multipel skleros) eller
- rituximab (ett läkemedel mot vissa typer av cancer och reumatoid artrit).

Läkaren avgör om du ska få Entyvio eller inte.

### Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### Graviditet

Effekterna av Entyvio hos gravida kvinnor är inte kända. Detta läkemedel rekommenderas därför inte vid graviditet. Du och läkaren bör avgöra om nyttan för dig väger tyngre än den potentiella risken för dig och det ofödda barnet.

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

### Amning

Tala om för läkare om du ammar eller om du tänker börja amma. Entyvio passerar över i bröstmjolk. Det finns inte tillräckligt med information om hur detta kan påverka ditt barn eller mjölkproduktionen. Ett beslut måste fattas huruvida du ska sluta amma eller sluta med behandlingen med Entyvio, efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för ditt barn och fördelen med behandling för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Entyvio 108 mg injektionsvätska innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Entyvio**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du eller den person som vårdar dig kommer att få utbildning i hur Entyvio ges som en injektion under huden (subkutan injektion).

### **Hur mycket Entyvio du kommer att få**

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

Rekommenderad dos är 108 mg Entyvio som subkutan injektion en gång varannan vecka.

- När behandlingen inleds kommer läkaren att ge startdoser med Entyvio via ett dropp i en ven i din arm (intravenös infusion) under ca 30 minuter.
- Efter minst 2 intravenösa infusioner kan du börja få Entyvio som en subkutan injektion. Den första subkutana injektionen ges vid tidpunkten för nästa schemalagda intravenösa infusion och därefter varannan vecka.

### **Injicering av Entyvio**

De subkutana injektionerna kan ges antingen av dig själv eller av en person som vårdar dig efter utbildning i hur det ska gå till. Instruktioner finns i slutet av denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att använda eller missar en injektion av Entyvio**

Om du glömmet eller missar en dos ska du injicera nästa dos så snart som möjligt och därefter varannan vecka.

### **Om du slutar att använda Entyvio**

Sluta inte använda Entyvio utan att ha talat med läkare.

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Allvarliga biverkningar

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

- allergiska reaktioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) med symtom som kan innefatta: väsljud eller andningssvårigheter, nässelutslag, hudklåda, svullnad, illamående, hudrodnad och
- infektioner (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) med symtom som innefattar: frossa eller skakningar, hög feber eller utslag.

##### Andra biverkningar

Tala **snarast** med din läkare om du drabbas av något av följande:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- förkylning
- ledvärk
- huvudvärk.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

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

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- röda och ömmande hårsäckar
- svampinfektion i mun och hals
- infektion i vagina
- bältros (herpes zoster).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- lunginflammation
- dimsyn (sänkt synskärpa)
- plötslig, allvarlig allergisk reaktion som kan orsaka andningsproblem, svullnad, snabba hjärtslag, svettning, blodtrycksfall, yrsel, förlorat medvetande och kollaps (anafylaktisk reaktion och anafylaktisk chock).

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- lungsjukdom som orsakar andnöd (interstitiell lungsjukdom)

### Rapportering av biverkningar

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

## 5. Hur Entyvio ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Entyvio är endast för engångsbruk.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Om det behövs kan den förfyllda injektionspennan förvaras utanför kylskåpet i sin originalkartong i rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 7 dagar. Använd inte den förfyllda injektionspennan om den förvarats utanför kylskåpet i mer än 7 dagar.
- Får ej frysas. Får ej lämnas i direkt solljus.
- Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om det är missfärgat (lösningen ska vara ofärgad till gul).
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är vedolizumab. Varje förfylld injektionspenna innehåller 108 mg vedolizumab.
- **Övriga innehållsämnen** är citronsyramonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Entyvio är en ofärgad till gul injektionsvätska, lösning som tillhandahålls i en förfylld injektionspenna av glas försedd med ett nålskydd som utlöses automatiskt och täcker nålen omedelbart efter att injektionspennan lyfts från injektionsstället.
- Entyvio tillhandahålls i en förpackning innehållande 1 förfylld injektionspenna och i multiförpackningar innehållande 2 (2 x 1) förfyllda injektionspennor eller 6 (6 x 1) förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel.: +356 21 419070  
safety@drugsalesltd.com

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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 (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0)283 064 0902  
medinfoemea@takeda.com

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

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

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

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

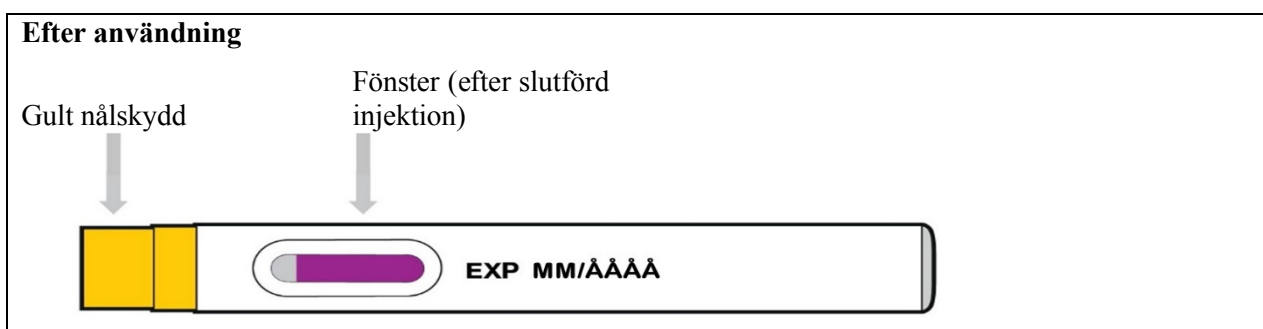
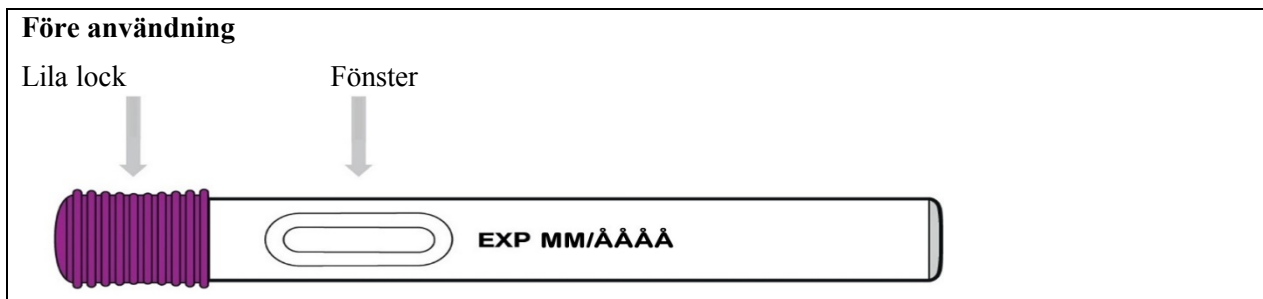
**Spårbarhet**

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## Bruksanvisning:

Läs dessa instruktioner innan du injicerar och följ dem noga. Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonalen ska visa hur den förfyllda injektionspennan med Entyvio ska användas innan du själv använder den för första gången.

### Förfylld injektionspenna med en dos Entyvio



#### 1) Ta fram det som behövs för injektionen. Lägg allt på en ren, plan yta.

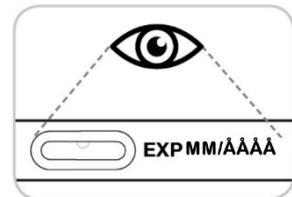
- Ta ut en kartong innehållande 1 förfylld injektionspenna ur kylskåpet.
  - **Använd inte** den förfyllda injektionspennan om förseglingen av kartongen brutits eller saknas.
  - Kontrollera utgångsdatumet (EXP) på kartongen. **Använd inte** om utgångsdatumet som anges på kartongen har passerat.
- Vänta i **30 minuter** – låt den förfyllda injektionspennan uppnå rumstemperatur.
  - **Värm inte upp** injektionspennan på något annat sätt.
  - **Lägg inte** den förfyllda injektionspennan i direkt solljus.
  - **Ta inte ut** den förfyllda injektionspennan ur träget förrän du är redo att injicera.
- Du behöver också:
  - Sprintsudd
  - Bomullstuss eller kompress
  - Behållare för vasst avfall

Vänta i 30 minuter



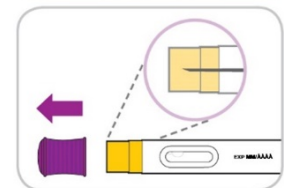
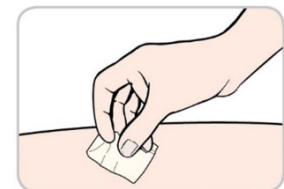
## 2) Öppna och kontrollera den förfyllda injektionspennan

- Tvätta händerna.
- Dra bort pappershöljet på träget och ta ut den förfyllda injektionspennan.
- Kontrollera att den förfyllda injektionspennan inte är skadad.
  - **Använd inte** injektionspennan om någon del av den är skadad.
- Kontrollera utgångsdatumet på den förfyllda injektionspennan.
  - **Använd inte** injektionspennan om utgångsdatumet som anges på den har passerat.
- Kontrollera läkemedlet. Vätskan ska vara ofärgad till gul.
  - **Använd inte** den förfyllda injektionspennan om vätskan är grumlig eller om du ser partiklar i vätskan.
- Du kan se luftbubblor i injektionspennan. Det är helt normalt.
  - Skaka **inte injektionspennan**.



## 3) Förbered injektionsstället

- **Välj ställe för injektionen** på något av de följande hudområden:
  - ovansidan låren eller
  - magen, men inte närmare än 5 cm från naveln, eller
  - baksidan av överarmen (endast om en vårdare injicerar).
- Välj ett nytt injektionsställe varje gång – antingen ett nytt hudområde eller ett nytt ställe inom samma hudområde.
  - **Injicera inte** genom födelsemärken, ärr, blåmärken eller ömma, hårda, röda eller skadade hudområden.
- Rengör det valda injektionsstället med en spritsudd. Låt huden torka.
  - **Rör inte** detta område igen förrän vid injektionen.
- Ta av det lila locket genom att dra rakt utåt och kasta det.
  - **Rör inte** det gula nålskyddet med tumme, fingrar eller hand.
  - **Trä inte på** locket på den förfyllda injektionspennan igen.
  - **Använd inte** injektionspennan om du eller någon annan tappat den.

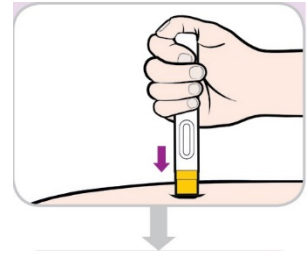




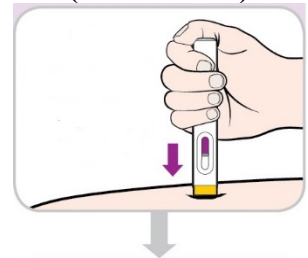
#### 4) Injicera Entyvio

- Håll den förfyllda injektionspennan så att du ser fönstret.
- Håll injektionspennan i **90 graders vinkel** mot injektionsstället.
  - Se till att **den gula änden är riktad mot injektionsstället.**
  - **Tryck inte** förrän du är redo att injicera.
- **Tryck ner den förfyllda injektionspennan mot huden så långt det går** för att påbörja injektionen.
- **Håll kvar och räkna till 10** medan du trycker mot huden med ett stadigt tryck. På så vis injiceras hela dosen.
  - Du kan höra två klick – ett då injektionen börjar och ett mot slutet av injektionen.
- **Försäkra dig om att hela dosen injicerats genom att kontrollera att fönstret är helt lilafärgat** innan du slutar trycka injektionspennan mot huden.
  - Förutom lila, syns också lite grått i fönstret. Det är helt normalt.
- Lyft injektionspennan från injektionsstället.
  - Det gula nålskyddet täcker nålen och skyddar den.
  - Om fönstret inte fylldes helt, kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Det kan vara så att du då inte fått hela dosen.
- En liten droppe blod kan sippra fram vid injektionsstället. Tryck i så fall en bomullstuss eller kompress mot huden.

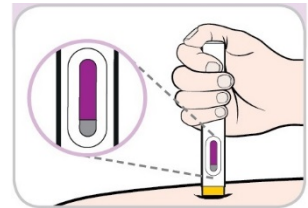
#### TRYCK



#### HÅLL KVAR (Räkna till 10)



#### KONTROLLERA



#### 5) Kassera använt material

- Lägg den använda injektionspennan i en behållare för vasst avfall genast efter användning.
  - Kassera behållaren för vasst avfall enligt gällande anvisningar.
- Övrigt material kan kastas med hushållsavfallet.

