

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 300 mg vedolizumabi.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 60 mg vedolizumabi.

Vedolizumab on humaniseeritud immunoglobuliin IgG₁ tüüpi monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge või valkjas lüofiliseeritud kämp või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandiline koliit

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Ileoanaalpauna põletik

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse kroonilise ileoanaalpauna põletiku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud haavandilise koliidi raviks proktokolektoomia ja ileoanaalne anastomoos koos ileoanaalse reservuaariga (ileoanaalpaunaga) ning kelle ravivastus antibiootikumidele on olnud ebapiisav või kadunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima ainult haavandilise koliidi, Crohni tõve või ileoanaalpauna põletiku diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb anda pakendi infoleht.

Annustamine

Haavandiline koliit

Intravenoosse vedolizumabi soovitatav annustamisskeem on 300 mg manustatuna intravenoosse infusioonina 0, 2. ja 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel.

Kui 10. nädalaks puuduvad tõendid ravist saadud kasu kohta, tuleb haavandilise koliidiga patsientide ravi lõpetada (vt lõik 5.1).

Mõnel patsiendil, kellel on ravivastus vähenenud, võib olla kasu intravenoossest vedolizumabi annustamissageduse suurendamisest 300 mg-ni iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus vedolizumabile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega tavapäraste ravijuhendite kohaselt.

Ravi taasalustamine

Kui ravi on katkestatud ning on vajadus ravi intravenoosse vedolizumabiga uuesti alustada, võib kaaluda annustamist iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes küündis ravikatkestuste kestus kuni 1 aastani. Ravi uuesti alustamisel vedolizumabiga taassaavutati efektiivsus ilma märgatava kõrvaltoimete või infusiooniga seotud reaktsioonide sagenemiseta (vt lõik 4.8).

Crohni tõbi

Intravenoosse vedolizumabi soovitatav annustamisskeem on 300 mg manustatuna intravenoosse infusioonina 0-, 2. ja 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel.

Crohni tõvega patsientidel, kellel ei ole ravivastust tekkinud, võib olla kasu 10. nädalal manustatud intravenoossest vedolizumabi annusest (vt lõik 4.4). Ravivastusega patsientidel tuleb alates 14. nädalast jätkata raviga iga 8 nädala järel. Kui 14. nädalaks puuduvad tõendid ravist saadud kasu kohta, tuleb Crohni tõvega patsientide ravi lõpetada (vt lõik 5.1).

Mõnel patsiendil, kellel on ravivastus vähenenud, võib olla kasu intravenoosse vedolizumabi annustamissageduse suurendamisest 300 mg-ni iga 4 nädala järel.

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus vedolizumabile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega tavapäraste ravijuhendite kohaselt.

Ravi taasalustamine

Kui ravi on katkestatud ning on vajadus ravi intravenoosse vedolizumabiga uuesti alustada, võib kaaluda annustamist iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes küündis ravikatkestuste kestus kuni 1 aastani. Ravi uuesti alustamisel vedolizumabiga taassaavutati efektiivsus ilma märgatava kõrvaltoimete või infusiooniga seotud reaktsioonide sagenemiseta (vt lõik 4.8).

Ileoanaalpauna põletik

Intravenoosse vedolizumabi soovitatav annustamisskeem on 300 mg manustatuna intravenoosse infusioonina 0-, 2. ja 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel.

Ravi vedolizumabiga tuleb alustada paralleelselt standardse antibiootikumraviga (nt neljanädalane ravikuur tsiprofloksatsiiniga) (vt lõik 5.1).

Ravi katkestamist tuleb kaaluda juhupõhiselt, kui 14-nädalase vedolizumabi ravikuuri järel puuduvad tõendid ravist saadud kasu kohta.

Ravi taasalustamine

Andmed ileoanaalpauna põletikuga patsientidel ravi taasalustamise kohta puuduvad.

Eirirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides vanus mõju ei avaldanud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Vedolizumabi kasutamist neil patsiendirühmadel ei ole uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Vedolizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Enne intravenooset manustamist tuleb ravimpreparaat manustamiskõlblikuks muuta ja täiendavalt lahjendada.

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber manustatakse intravenoosse infusiooni teel 30 minuti jooksul. Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja pärast infusiooni (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivsed rasked infektsioonid, nagu tuberkuloos (TB), sepsis, tsütomegaloviirus, listerioos ja oportunistlikud infektsioonid, nagu progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravenooset vedolizumabi tuleb manustada tervishoiuasutuses, mis on varustatud vajalike seadmetega ägeda ülitundlikkusreaktsiooni, sealhulgas anafülaksia raviks, juhul kui see peaks ilmnema. Intravenoosse vedolizumabi manustamisel peavad olema käepärast sobivad jälgimise ja meditsiinilise abi osutamise vahendid. Kõiki patsiente tuleb iga infusiooni ajal pidevalt jälgida. 2 esimese infusiooni korral tuleb patsiente jälgida pärast infusiooni lõppu ligikaudu 2 tundi ägeda ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kõikide järgmiste infusioonide korral tuleb patsiente jälgida ligikaudu 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgse järelevalve käigus on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone, millest enamik oli kerge või mõõduka raskusega (vt lõik 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka patsientidel, kes läksid üle subkutaanselt ravimvormilt intravenoossele preparaadile.

Infusiooniga seotud raske reaktsiooni või muu raske kõrvaltoime tekkimisel tuleb Entyvio manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat ravi (nt adrenaliini ja antihistamiinidega) (vt lõik 4.3).

Infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsiooni tekkimisel võib infusiooni kiirust aeglustada või selle katkestada ja alustada sobivat ravi. Infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega reaktsiooni leevenemisel võib infusiooni jätkata. Patsientide puhul, kellel on varem tekkinud infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsioon vedolizumabile, tuleb arstil enne järgmist infusiooni kaaluda eelravi kasutamist (nt antihistamiinide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga), et nende riske võimalikult vähendada (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

Vedolizumab on soolespetsiifiline integriini antagonist, millel ei ole süsteemset immunosupressiivset toimet leitud (vt lõik 5.1).

Arstid peavad olema teadlikud oportunistlike infektsioonide või selliste infektsioonide, mille puhul soolestik on kaitsebarjääriks, tekkimise riski võimalikust suurenemisest (vt lõik 4.8). Ägedate, raskete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi vedolizumabiga alustada enne, kui infektsioonid on kontrolli alla saadud, ning patsientidel, kellel tekib vedolizumabi pikaajalise ravi ajal raske infektsioon, peab arst kaaluma ravi edasilükkamist. Vedolizumabi kasutamisest kontrolli all oleva kroonilise raske infektsiooniga või varem kordunud raskete infektsioonidega patsientidel tuleb hoolega kaaluda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi.

Aktiivse tuberkuloosiga patsientidele on vedolizumab vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist vedolizumabiga tuleb patsiente kontrollida tuberkuloosi suhtes, järgides kohalikke juhendeid. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi vedolizumabiga alustada sobivat tuberkuloosivastast ravi kohalike soovitusete kohaselt. Kui patsiendil diagnoositakse tuberkuloos ravi ajal vedolizumabiga, tuleb ravi vedolizumabiga katkestada, kuni tuberkuloos on lõplikult ravitud.

Teatavaid integriini antagoniste ja teatavaid süsteemseid immunosupressiivseid aineid on seostatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML), mis on harvaesinev ja sageli surmaga lõppev oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami (JC) viirus. Soolestiku lümfotsüütidel ekspresseeritud $\alpha_4\beta_7$ integriiniga seondudes avaldab vedolizumab spetsiifilist immunosupressiivset toimet soolestikule. Kuigi tervetel uuringus osalejatel süsteemset immunosupressiivset toimet ei täheldatud, ei ole põletikulise soolehaigusega patsientide süsteemsele immuunsüsteemi funktsioonile avalduvad toimed teada.

Tervishoiutöötajad peavad jälgima vedolizumabiga ravitavaid patsiente neuroloogiliste nähtude ja sümptomite tekkimise või halvenemise suhtes ja kaaluma nende esinemisel patsiendi suunamist neuroloogilisele konsultatsioonile. PML-i kahtluse korral tuleb ravi vedolizumabiga edasi lükata; kahtluse kinnitumisel tuleb ravi alatiseks lõpetada.

Pahaloomulised kasvaja

Haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel on suurenenud pahaloomuliste kasvajate tekkimise risk. Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste ravimite varasem ja samaaegne kasutamine

Varem natalizumabi või rituksimabiga ravitud patsientide kohta vedolizumabi kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Vedolizumabi kasutamise kaalumisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Varem natalizumabi kasutanud patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist vedolizumabiga üldjuhul oodata vähemalt 12 nädalat, kui patsiendi kliinilise seisundi tõttu ei ole teisiti näidustatud.

Vedolizumabi samaaegse kasutamise kohta bioloogiliste immunosuppressantidega kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Seetõttu ei ole vedolizumabi kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Elusvaktsiinid ja suukaudsed vaktsiinid

Platseebokontrolliga uuringus tervetel vabatahtlikel ei vähendanud 750 mg vedolizumabi ühekordne annus kaitsva immuunsuse määra B-hepatiidi viiruse suhtes uuringus osalejatel, keda vaktsineeriti intramuskulaarselt rekombinantse B-hepatiidi pinnaantigeeni 3 annusega. Vedolizumabiga ravitud uuringus osalejatel olid pärast inaktiveeritud suukaudse kooleravaktsiini saamist serokonversiooni määrad väiksemad. Toime teistele suukaudsetele ja nasaalsetele vaktsiinidele ei ole teada. Kõikidel patsientidel on soovitatav vajalikud immuniseerimised teha enne vedolizumabi ravi alustamist, järgides kehtivaid immuniseerimisjuhendeid. Vedolizumabiga ravitavad patsiendid võivad mitteelusvaktsiinide saamist jätkata. Andmed infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiinidega vedolizumabiga ravitavatel patsientidel puuduvad. Gripivaktsiini tuleb manustada süstimise teel tavapäraste kliiniliste juhiste kohaselt. Muid elusvaktsiine võib manustada samaaegselt vedolizumabiga vaid sel juhul, kui nende kasulikkus ületab selgelt nendega kaasnevaid riske.

Crohni tõve remissiooni saavutamine

Crohni tõve remissiooni saavutamiseni võib mõnel patsiendil kuluda kuni 14 nädalat. Selle põhjused ei ole täielikult teada ja võivad olla seotud toimemehhanismiga. Seda tuleb arvestada eelkõige patsientide puhul, kellel on ravi eelselt raske äge haigus, mida ei ole varem TNF α antagonistidega ravitud (vt ka lõik 5.1).

Crohni tõve kliiniliste uuringute uurimuslike alarühmade analüüsid näitavad, et vedolizumabi manustamine patsientidele ilma samaaegse kortikosteroidravita võib Crohni tõve remissiooni saavutamiseks olla vähem efektiivne, kui patsientidel, kes saavad juba samaaegset kortikosteroidravi (olenemata samaaegsest immunomoduleerivate ainete kasutamisest; vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Vedolizumabi kasutamist on uuritud haavandilise koliidi või Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt kortikosteroide, immunomoduleerivaid aineid (asatiopriin, 6-merkaptopuriin ja metotreksaat) ja aminosalitsülaate. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt ei avaldanud nende ainete samaaegne kasutamine kliiniliselt olulist mõju vedolizumabi farmakokineetikale.

Ileoanaalpauna põletikuga täiskasvanud patsientidel on vedolizumabi manustatud koos antibiootikumidega (vt lõik 5.1). Vedolizumabi farmakokineetikat ileoanaalpauna põletikuga patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Vedolizumabi toimet sageli koos manustatavate ravimite farmakokineetikale ei ole uuritud.

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinide, eelkõige suukaudsete elusvaktsiinide kasutamisel samaaegselt vedolizumabiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Fertiilses eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal ja vähemalt 18 nädalat pärast viimast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Vedolizumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Väikeses prospektiivses vaatlusuuringus oli 99 haavandilise koliidi või Crohni tõvega naise puhul, keda raviti vedolizumabiga, suurte sünnidefektide esinemissagedus 7,4% ja 76 haavandilise koliidi või Crohni tõvega naise puhul, keda raviti muude bioloogiliste toimeainetega, oli see näitaja 5,6% (korregeeritud suhteline risk (RR) 1,07, 95% usaldusvahemik (CI): 0,33, 3,52).

Loomkatset ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida vedolizumabi kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui selle kasulikkus ületab selgelt sellega seotud võimalikku riski emale ja lootele.

Imetamine

Vedolizumabi on leitud inimese rinnapiimast. Vedolizumabi toime rinnaga toidetavatele imikutele ja rinnapiima tekkele on teadmata. Ainult rinnapiima kasutamisega imetamise uuringus, milles hinnati vedolizumabi kontsentratsiooni vedolizumabi kasutanud aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõvega imetavatel naistel, oli vedolizumabi kontsentratsioon inimese rinnapiimas ligikaudu 0,4%...2,2% ema seerumikontsentratsioonist vedolizumabi varasemates uuringutes. Imik sai vedolizumabi keskmise ööpäevase annusena 0,02 mg/kg ööpäevas, mis on ligikaudu 21% ema kehakaaluga kohandatud keskmisest ööpäevasest annusest.

Kui kasutada vedolizumabi imetavatel naistel, tuleb arvestada ravist saadava kasuga emale ja võimalike riskidega imikule.

Fertiilsus

Andmed vedolizumabi toime kohta inimese viljakusele puuduvad. Mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes ametlikult hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vedolizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest väikesel arvul patsientidest on esinenud peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on infektsioonid (nt nasofarüüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, gripp ja sinusiit), peavalu, iiveldus, palavik, väsimus, kõha, artralgia.

Vedolizumabiga ravitud patsientidel on esinenud ka infusiooniga seotud reaktsioone (sümptomitega nagu hingeldus, bronhospasm, nõgestõbi, õhetus, lööve ning vererõhu tõus ja südamegevuse kiirenemine).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmine kõrvaltoimete loend põhineb kliinilistest uuringutest ja pärast ravimi turule toomist saadud kogemustel ja on esitatud organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud järgmiste esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit
	Sage	Kopsupõletik, <i>Clostridium difficile</i> infektsioon, bronhiit, gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, sinusiit, farüingiit, <i>herpes zoster</i>
	Aeg-ajalt	Hingamisteede infektsioon, vulvovaginaalne kandidiaas, suuõõne kandidiaas
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesia
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Hägune nägemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Orofarüngeaalne valu, ninakinnisus, köha
	Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage	Anaalabstsess, päarakulõhe, iiveldus, düspepsia, kõhukinnisus e konstipatsioon, kõhu puhitus, kõhugaasid, hemorroidid, rektaalne hemorraagia*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide suurenenud aktiivsus
	Väga harv	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sügelus, ekseem, erüteem, öine higistamine, akne
	Aeg-ajalt	Follikuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu
	Sage	Lihasspasmid, seljavalu, lihase nõrkus, kurnatus, jäseme valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Pürekia, infusiooniga seotud reaktsioon (asteenia* ja ebamugavustunne rinnus*), reaktsioon infusioonikohal (sh valu infusioonikohal ja ärritus infusioonikohal)
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, külmatunne
* Teatatud ileoanaalpauna põletiku uuringus EARNEST		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes GEMINI 1 ja 2 (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) tekkis 4%-l intravenoosse vedolizumabiga ravitud patsientidest ja 3%-l platseeboga ravitud patsientidest kõrvaltoime, mida vastutav uurija määratles infusiooniga seotud reaktsioonina (vt lõik 4.4). Ühtki infusiooniga seotud reaktsioonina teatatud kõrvaltoimet (väljendatud eelisterminiga) ei esinenud rohkem kui 1%. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest olid kerge või mõõduka raskusega ja põhjustasid uuringuravi katkestamist < 1%-l juhtudest. Täheldatud infusiooniga seotud reaktsioonid taandusid üldjuhul pärast infusiooni, vajamata mingit sekkumist või vähese sekkumise tulemusena. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest tekkis esimese 2 tunni jooksul. Patsientidest, kellel täheldati infusiooniga seotud reaktsioone, esines intravenoosse vedolizumabiga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes infusiooniga seotud reaktsioone rohkem esimese 2 tunni jooksul. Enamik infusiooniga seotud reaktsioonidest ei olnud tõsised ning tekkisid infusiooni ajal või esimese tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Ühest tõsisest infusiooniga seotud reaktsiooni juhust teatati ühel Crohni tõvega patsiendil teise infusiooni ajal (teatatud sümptomid olid düspnoe, bronhospasm, nõgestõbi, õhetus, lööve ja vererõhu tõus ja pulsi kiirenemine), mida raviti edukalt infusiooni katkestamise ning antihistamiini ja intravenoosse hüdrokortisooniga. Patsientidel, kellele manustati intravenoosset vedolizumabi 0-nädalal ja 2. nädalal ning edaspidi platseebot, ei täheldatud infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse suurenemist pärast ravivastuse kadumist ravi uuesti alustamisel intravenoosse vedolizumabiga.

Kontrolliga uuringus EARNEST (ileoanaalpauna põletik) intravenoosse vedolizumabiga teatati ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest, 3 uuritaval 51-st (5,9%) vedolizumabi rühmas ja 2 uuritaval 51-st (3,9%) platseeborühmas. Eelisterminiga väljendatud reaktsioonid olid muu hulgas suuhaavandid, turse, perifeerne turse, ebamugavustunne rinnus, asteenia, äge neerukahjustus, obstruktiivne hingamisteede haigus ja õhetus. Kõik teatatud kõrvalnähud olid kerged kuni mõõdukad, ühtki ei loetud tõsiseks ja ükski ei põhjustanud uuringus osalemise katkestamist.

Infektsioonid

Intravenoosse vedolizumabiga tehtud platseebokontrolliga uuringutes GEMINI 1 ja 2 (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) oli infektsioonide esinemissagedus vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,85 patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 0,70 patsiendiaasta kohta. Infektsioonideks olid põhiliselt nasofarüüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit ja kuseteede infektsioonid. Enamik patsientidest jätkas pärast infektsioonist paranemist ravi vedolizumabiga.

Intravenoosse vedolizumabiga tehtud platseebokontrolliga uuringutes GEMINI 1 ja 2 oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,07 patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 0,06 patsiendiaasta kohta. Aja jooksul tõsiste infektsioonide esinemissagedus oluliselt ei suurenenud.

Kontrollitud uuringus EARNEST (ileoanaalpauna põletik) intravenoosse vedolizumabiga tekkis tõsine gastroenteriit vedolizumabi rühmas vaid 1 uuritaval 51-st (2,0%). Uuritav hospitaliseeriti jälgimiseks, tervenenes kõrvalnähest ja lõpetas uuringu plaanipäraselt.

Täiskasvanute platseebokontrolliga ja avatud uuringutes (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) intravenoosse vedolizumabiga on esinenud tõsiseid infektsioone, sealhulgas tuberkuloosi, sepsist (mõnel juhul surmaga lõppenud), *Salmonella*'st põhjustatud sepsist, *Listeria*'st põhjustatud meningiiti ja tsütomegaloviirusest põhjustatud koliiti.

Intravenoosse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) oli infektsioonide esinemissagedus suurem vedolizumabiga ravitud patsientidel, kelle kehamassiindeks oli 30 kg/m² või suurem, kui neil, kelle kehamassiindeks oli alla 30 kg/m².

Kliinilistes uuringutes intravenoosse vedolizumabiga (haavandiline koliit ja Crohni tõbi) teatati tõsiste infektsioonide esinemissageduse vähesest suurenemisest intravenoosse vedolizumabiga ravitud patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi TNF α antagonistiga võrreldes patsientidega, kes polnud eelnevalt TNF α antagonistiga ravi saanud.

Pahaloomulised kasvaja

Üldiselt ei näita kliinilise programmi tulemused senini pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski suurenemist ravi ajal vedolizumabiga; pahaloomuliste kasvaja arv oli siiski väike ja pikaajaline kokkupuude ravimiga piiratud. Pikaajalise ohutuse hindamine veel toimub.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on intravenoosselt manustatud annuseid kuni 10 mg/kg (ligikaudu 2,5-kordne soovitatud annus). Kliinilistes uuringutes annust piiravat toksilisust ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG05.

Toimemehhanism

Vedolizumab on soolespetsiifiline immunosupressiivne bioloogiline aine. See on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt $\alpha_4\beta_7$ integriiniga, mis ekspresseerub eelistatavalt soolestiku T-helper lümfotsüütidel. Seondudes teatavate lümfotsüütide $\alpha_4\beta_7$ -ga inhibeerib vedolizumab nende rakkude adhesiooni limaskestas adressiini raku adhesioonimolekul-1-le (MAdCAM-1), kuid mitte veresoone raku adhesioonimolekul-1-le (VCAM-1). MAdCAM-1 ekspresseerub põhiliselt ainult sooleendoteeli rakkudel ja sellel on kriitiline roll T-lümfotsüütide viimisel seedetrakti kudedesse. Vedolizumab ei seonu $\alpha_4\beta_1$ ja $\alpha_E\beta_7$ integriinidega ega inhibeeri nende funktsiooni.

$\alpha_4\beta_7$ integriin ekspresseerub T-helper lümfotsüütide eraldi alamrühma mälurakkudel, mis liiguvad eelistatavalt seedetrakti ja põhjustavad haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele iseloomulikke põletikke; need mõlemad on immunoloogiliselt vahendatud seedetrakti kroonilised põletikulised seisundid. Vedolizumab vähendab haavandilise koliidi, Crohni tõve ja ileoanaalpauna põletikuga patsientidel seedetrakti põletikku. $\alpha_4\beta_7$ ja MAdCAM-1 koostoime inhibeerimine vedolizumabiga takistab soolestikku suunduvate T-helper mälulümfotsüütide liikumist läbi veresoonte endoteeli mitteinimlastest primaatide parenhümatoomsesse koesse ja kutsus esile nende rakkude pöörduva 3-kordse tõusu perifeerses veres. Hiirtelt pärinev vedolizumabi prekursor leevendas seedetrakti põletikku tutt-tamariinidel, kes on haavandilise koliidi loomudeliks.

Tervetel vabatahtlikel, haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel ei suurendanud vedolizumab neutrofiilide, basofiilide, eosinofiilide, B-helper- ja tsütotoksiliste T-lümfotsüütide, T-helper lümfotsüütide üldiste mälurakkude, monotsüütide ega naturaalse tapjarakkude taset perifeerses veres ega põhjustanud leukotsütoosi.

Vedolizumab ei mõjutanud mitteinimlastest primaatidel eksperimentaalse autoimmuunse entsefalomüeliidi korral (hulgiskleroosi mudel) kesknärvisüsteemi immunoloogilist järelevalvet ja põletikku. Vedolizumab ei mõjutanud immuunvastust antigeenide viimisel dermisesse ja lihastesse (vt lõik 4.4). Samas inhibeeris vedolizumab seedetrakti kaudu antigeenide sisseviimisel immuunvastust tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Ravi ajal vedolizumabiga võivad tekkida vedolizumabivastased antikehad, mis on enamasti neutraliseerivad. Vedolizumabivastaste antikehade tekkimist seostatakse vedolizumabi suurema kliirensiga ja kliinilise remissiooni esinemissageduse vähenemisega.

Vedolizumabivastaste antikehadega uuringus osalejatel on teatatud pärast vedolizumabi infusiooni infusiooniga seotud reaktsioonide tekkest.

Farmakodünaamilised toimed

Intravenoosse vedolizumabi kliinilistes uuringutes täheldati patsientidel annustega 0,2 kuni 10 mg/kg soolestiku immunoloogilise järelevalvega hõlmatud ringlevate lümfotsüütide alamrühmades $\alpha_4\beta_7$ retseptorite > 95% küllastatust.

Vedolizumab ei mõjutanud $CD4^+$ ja $CD8^+$ liikumist kesknärvisüsteemi, mida näitas $CD4^+/CD8^+$ suhte samaks jäämine seljaajuvedelikus tervetel vabatahtlikel enne ja pärast vedolizumabi manustamist. Need andmed on kooskõlas mitteinimlastest primaatide uuringutega, milles toimet kesknärvisüsteemi immunoloogilisele järelevalvele ei leitud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Haavandiline koliit

Intravenoosse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12 ja endoskoopiline alamskoor ≥ 2) täiskasvanud patsientide ravis tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 6. ja 52. nädalal (GEMINI 1). Kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks tavaravi, sealhulgas ravi kortikosteroidide, immunomoduleerivate ainete ja/või TNF α antagonisti infliksimabiga (sealhulgas esmased ravivastused patsientidel). Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivaid aineid.

6. nädala tulemusnäitajate hindamiseks randomiseeriti 374 patsienti topeltpimedas menetlusega (suhtes 3 : 2) rühmadesse, kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg vedolizumabi või platseebot. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise ravivastusega patsientide osakaal (mida määratleti Mayo üldskoori vähenemisena ≥ 3 punkti võrra ja $\geq 30\%$ ravieelse tasemega võrreldes koos samaaegse rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≥ 1 punkti võrra või absoluutse rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≤ 1 punkt) 6. nädalal. Hinnatud esmaste ja teiste tulemusnäitajate tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. GEMINI 1 tulemused efektiivsuse osas 6. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Kliiniline ravivastus	26%	47%*
Kliiniline remissioon [§]	5%	17%†
Limaskesta paranemine [¶]	25%	41%‡

*p < 0,0001

†p ≤ 0,001

‡p < 0,05

§Kliiniline remissioon: Mayo üldskoor ≤ 2 punkti ja mitte ükski alamskoor eraldi > 1 punkti

¶Limaskesta paranemine: Mayo endoskoopiline alamskoor ≤ 1 punkti

Vedolizumabi kasulikku mõju kliinilisele ravivastusele, remissioonidele ja limaskesta paranemisele täheldati nii patsientidel, kes ei olnud varem kasutanud TNF α antagonisti, kui ka neil, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud.

Uuringus GEMINI 1 manustati 2-le patsientide kohordile vedolizumabi 0-nädalal ja 2. nädalal:

1. kohorti kuuluvad patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati topeltpimedas menetlusega kas 300 mg vedolizumabi või platseebot, ja 2. kohorti kuuluvaid patsiente raviti avatult 300 mg vedolizumabiga. Efektiivsuse hindamiseks 52. nädalal randomiseeriti 373 patsienti 1. ja 2. kohordist, keda oli ravitud vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse, topeltpimedas menetlusega (suhtes 1 : 1 : 1) alates 6. nädalast ühte järgmistest raviskeemidest: 300 mg vedolizumabi iga 8 nädala järel, 300 mg vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebo iga 4 nädala järel. Alates 6. nädalast oli nõutav alustada kliinilise ravivastuse saavutanud ja kortikosteroidravi saavatel patsientidel kortikosteroidravi vähendamise raviskeemi. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 52. nädalal. Tabelis 3 on näidatud tulemused hinnatud esmaste ja teiste tulemusnäitajate osas.

Tabel 3. GEMINI 1 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 126*	Vedolizumab i.v. iga 8 nädala järel n = 122	Vedolizumab i.v. iga 4 nädala järel n = 125
Kliiniline remissioon	16%	42% [†]	45% [†]
Püsiv kliiniline ravivastus [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Limaskesta paranemine	20%	52% [†]	56% [†]
Püsiv kliiniline remissioon [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*Platseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani platseeborühma.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Püsiv kliiniline ravivastus: kliiniline ravivastus 6. ja 52. nädalal

[#]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon 6. ja 52. nädalal

*Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise alates 6. nädalast ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades: n = 72 platseebo, n = 70 vedolizumab iga 8 nädala järel ja n = 73 vedolizumab iga 4 nädala järel

Uurimuslikud analüüsid annavad põhiliste uuritud alampopulatsioonide kohta täiendavaid andmeid. Ligikaudu kolmandikul patsientidest oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Neist patsientidest saavutasid 52. nädalaks kliinilise remissiooni 37% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 8 nädala järel, 35% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel, ja 5% patsientidest, kellele manustati platseebot. Patsientidel, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud ja kellele manustati vedolizumabi iga 8 nädala järel, vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebot, täheldati püsiva ravivastuse paranemist (vastavalt 47%, 43%, 16%), limaskesta seisundi paranemist (vastavalt 42%, 48%, 8%), püsivat kliinilist remissiooni (vastavalt 21%, 13%, 3%) ja kortikosteroidivaba kliinilist remissiooni (vastavalt 23%, 32%, 4%).

Patsiendid, kellel ei tekkinud ravivastust 6. nädalaks, jäid uuringusse ja neile manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. Kliiniline ravivastus osaliste Mayo skooride põhjal saavutati 10. ja 14. nädalaks, kus suurem osakaal oli vedolizumabiga ravitud patsientidel (vastavalt 32% ja 39%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 15% ja 21%).

Patsientidel, kellel kadus ravivastus vedolizumabile, kui neid raviti iga 8 nädala järel, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 25%-l neist patsientidest saavutati 28. ja 52. nädalal kliiniline remissioon.

Patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus pärast vedolizumabi manustamist 0-nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti seejärel platseeborühma (6. kuni 52. nädalani) ning kellel siis ravivastus kadus, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 45%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalaks ja 36%-l 52. nädalaks.

Selles avatud jätku-uuringus püsis vedolizumabiga ravi kasulikkus, hinnatuna osalise Mayo skoori, kliinilise remissiooni ja kliinilise ravivastuse alusel, kuni 196 nädalat.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL – *Health-related quality of life*) hinnati põletikulise soolehaiguse küsimustikuga (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), mis on haigusspetsiifiline hindamisvahend, ning küsimustikega SF-36 ja EQ-5D, mis on üldised hindamisvahendid. Uurimuslik analüüs näitas kliiniliselt olulise paranemise saavutamist vedolizumabi rühmades ning see paranemine oli 6. ja 52. nädalal EQ-5D ja EQ-5D VAS skoori, kõikide IBDQ alamskaalade (soole sümptomid, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) ja kõikide SF-36 alamskaalade, sh füüsiliste komponentide kokkuvõte (PCS – *Physical*

Component Summary) ja vaimsete komponentide kokkuvõte (MCS – *Mental Component Summary*) osas statistiliselt oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Crohni tõbi

Intravenoosse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske ägeda Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsuse indeksi (CDAI) skoor 220 kuni 450) hinnati kahes uuringus (GEMINI 2 ja 3). Kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks tavaravi, sealhulgas ravi kortikosteroidide, immunomoduleerivate ainete ja/või TNF α antagonistidega (sealhulgas esmase ravivastusega patsiendid). Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid kortikosteroide, immunomoduleerivaid aineid ja antibiootikume.

Uuring GEMINI 2 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrolliga uuring, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 6. ja 52. nädalal. Patsiendid (n = 368) randomiseeriti topeltpimedas menetlusega rühmadesse (suhtes 3 : 2), kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg vedolizumabi 2 annust või platseebot. 2 esmast tulemusnäitajat olid kliinilise remissiooniga patsientide osakaal (määratletud kui CDAI skoor $\leq$ 150 punkti) 6. nädalal ja paranenud kliinilise ravivastusega patsientide osakaal (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ravieelselt tasemelt $\geq$ 100 punkti) 6. nädalal (vt tabel 4).

Uuringus GEMINI 2 manustati 2-le patsientide kohordile vedolizumabi 0-nädalal ja 2. nädalal: 1. kohorti kuuluvad patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati topeltpimedas menetlusega kas 300 mg vedolizumabi või platseebot, ja 2. kohorti kuuluvaid patsiente raviti avatult 300 mg vedolizumabiga. Efektiivsuse hindamiseks 52. nädalal randomiseeriti 461 patsienti 1. ja 2. kohordist, keda oli ravitud vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ravieelselt tasemelt $\geq$ 70 punkti), topeltpimedas menetlusega (suhtes 1 : 1 : 1) alates 6. nädalast ühte järgmistest raviskeemidest: 300 mg vedolizumabi iga 8 nädala järel, 300 mg vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebo iga 4 nädala järel. 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel oli nõutav alustada kortikosteroidravi vähendamist. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 52. nädalal (vt tabel 5).

Uuring GEMINI 3 oli teine randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati efektiivsust 6. ja 10. nädalal patsientide alamrühmas, kellel oli vähemalt 1 tavapärane ravi ebaõnnestunud ja ebaõnnestunud ka ravi TNF α antagonistiga (sealhulgas esmase ravivastusega patsiendid), ning üldises populatsioonis, millesse kuulusid ka patsiendid, kellel oli vähemalt 1 tavapärane ravi ebaõnnestunud, ja kes ei olnud saanud ravi TNF α antagonistiga. Patsiendid (n = 416), kellest ligikaudu 75%-l oli ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud, randomiseeriti topeltpimedas menetlusega (suhtes 1 : 1) rühmadesse, kellele manustati 0-nädalal, 2. ja 6. nädalal kas 300 mg vedolizumabi või platseebot. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 6. nädalal alampopulatsioonis, kellel oli ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Nagu tabelist 4 näha, täheldati uurimuslike analüüside kohaselt kliiniliselt olulisi tulemusi, kuigi esmast tulemusnäitajat ei saavutatud.

Tabel 4. Uuringute GEMINI 2 ja 3 tulemused efektiivsuse osas 6. ja 10. nädalal

Uuring Tulemusnäitaja	Platseebo	Vedolizumab i.v.
Uuring GEMINI 2		
Kliiniline remissioon, 6. nädal		
Kokku	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Kliinilise ravivastuse paranemine, 6. nädal		
Kokku	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Seerumi CRV muutus ravieelselt tasemelt 6. nädalaks, mediaan (mikrogrammi/ml)		
Kokku [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Uuring GEMINI 3		
Kliiniline remissioon, 6. nädal		
Kokku [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Kliiniline remissioon, 10. nädal		
Kokku	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Püsiv kliiniline remissioon ^{#,¶}		
Kokku	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Kliinilise ravivastuse paranemine 6. nädalaks		
Kokku [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]statistiliselt ebaoluline[‡]teisene tulemusnäitaja, mida tuleb vaadelda uurimuslikuna eelnevalt määratletud statistilise testimisprotseduuri kohaselt[§]statistiliselt ebaoluline, seetõttu teisi tulemusnäitajaid statistiliselt ei testitud[¶]n = 157 platseebo ja n = 158 vedolizumabi korral[#]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon 6. ja 10. nädalal[^]Uurimuslik tulemusnäitaja

Tabel 5. GEMINI 2 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

	Platseebo n = 153*	Vedolizumab i.v. iga 8 nädala järel n = 154	Vedolizumab i.v. iga 4 nädala järel n = 154
Kliiniline remissioon	22%	39% [†]	36% [‡]
Kliinilise ravivastuse paranemine	30%	44% [‡]	45% [‡]
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Püsiv kliiniline remissioon [¶]	14%	21%	16%

*Platseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani platseeborühma.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise alates 6. nädalast ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades: n = 82 platseebo, n = 82 vedolizumab iga 8 nädala järel ja n = 80 vedolizumab iga 4 nädala järel

[¶]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon ≥ 80% uuringu visiitidest, sealhulgas viimasel visiidil (52. nädal)

Uurimuslike analüüsides hinnati samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide ja immunomoduleerivate ainete mõju remissiooni saavutamisele vedolizumabiga. Kombineeritud ravi, eelkõige samaaegselt kasutatavate kortikosteroididega, osutus Crohni tõve remisiooni saavutamisel efektiivsemaks kui ainult vedolizumabi kasutamine või samaaegselt immunomoduleerivate ainete kasutamine, mille puhul remissiooni saavutamise määra erinevus oli platseebost väiksem. Kliinilise remissiooni saavutamise määr GEMINI 2 uuringus oli 6. nädalal 10% (erinevus platseebost 2%, 95% usaldusintervall: -6, 10) manustamisel ilma kortikosteroidideta, võrrelduna 20%-ga (erinevus platseebost 14%, 95% usaldusintervall: -1, 29) manustamisel samaaegselt koos kortikosteroididega. GEMINI 3 uuringu 6. ja 10. nädalal olid vastavad kliinilise remissiooni saavutamise määrad 18% (erinevus platseebost 3%, 95% usaldusintervall: -7, 13) ja 22% (erinevus platseebost 8%, 95% usaldusintervall: -3, 19) manustamisel ilma kortikosteroidideta, võrrelduna 20%-ga (erinevus platseebost 11%, 95% usaldusintervall: 2, 20) ja 35%-ga (erinevus platseebost 23%, 95% usaldusintervall: 12, 33) manustamisel samaaegselt koos kortikosteroididega. Neid erinevusi täheldati olenemata sellest, kas immunomoduleerivaid aineid samaaegselt kasutati või mitte.

Uurimuslikud analüüsid annavad põhiliste uuritud alampopulatsioonide kohta täiendavaid andmeid. Uuringus GEMINI 2 oli ligikaudu pooltel patsientidest varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Neist patsientidest saavutasid 52. nädalaks kliinilise remissiooni 28% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 8 nädala järel, 27% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel, ja 13% patsientidest, kellele manustati platseebot. Kliinilise ravivastuse paranemine saavutati vastavalt 29%-l, 38%-l ja 21%-l patsientidest ja kortikosteroidivaba kliiniline remissioon saavutati vastavalt 24%-l, 16%-l ja 0%-l.

Patsiendid, kellel ei tekkinud uuringus GEMINI 2 ravivastust 6. nädalaks, jäid uuringusse ja neile manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. Püsiv kliiniline ravivastus saavutati 10. ja 14. nädalaks, kus suurem osakaal oli vedolizumabiga ravitud patsientidel (vastavalt 16% ja 22%) kui platseebot saanud patsientidel (vastavalt 7% ja 12%). Neil ajahetkedel ravirühmade vahel kliinilises remissioonis kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud. 52. nädala kliinilise remissiooni analüüs patsientidel, kellel ei saavutatud 6. nädalaks ravivastust, kuid kes saavutasid ravivastuse 10. või 14. nädalaks, näitab, et ravivastuseta Crohni tõvega patsientidel võib olla kasu vedolizumabi annustamisest 10. nädalal.

Patsientidel, kellel kadus uuringus GEMINI 2 ravivastus saades vedolizumabiga ravi iga 8 nädala järel, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 23%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalal ja 32%-l 52. nädalal.

Patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus pärast vedolizumabi manustamist 0-nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti seejärel platseeborühma (6. kuni 52. nädalani) ning kellel siis

ravivastus kadus, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 46%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalaks ja 41%-l 52. nädalaks.

Selles avatud jätku-uuringus jälgiti patsientide kliinilist remissiooni ja kliinilist ravivastust kuni 196 nädalat.

Uurimuslik analüüs näitas EQ 5D ja EQ 5D VAS skoori, IBDQ üldskoori ja IBDQ soole sümptomite ja süsteemse funktsiooni alamskaalade osas kliiniliselt olulist paranemist saavutamist uuringus GEMINI 2 vedolizumabi iga 4 nädala järel ja iga 8 nädala järel saanud rühmades ning see paranemine oli 52. nädalal ravieelsega võrreldes statistiliselt oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Ileoanaalpauna põletik

Intravenoosse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust kroonilise ileoanaalpauna põletikuga täiskasvanud patsientide ravis näidati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus hinnati efektiivsust 14. nädalal ja 34. nädalal (EARNEST). Uuringusse kaasatud patsientidele oli vähemalt üks aasta enne randomiseerimist tehtud haavandilise koliidi raviks proktokolektoomia ja ileoanaalse reservuaariga (ileoanaalpaunaga) ileoanaalne anastomoos (*ileal pouch anal anastomosis*, IPAA) ja neil oli tekkinud krooniline ileoanaalpauna põletik (määratletud kui antibiootikumsõltuv (korduv) või ravile mittealluv), mille ravieelse modifitseeritud ileoanaalpauna põletiku haiguse aktiivsuse indeksi (*modified Pouchitis Disease Activity Index*, mPDAI) skoor oli ≥ 5 ja endoskoopiline alamskoor ≥ 2 . Kõik patsiendid said samaaegselt antibiootikumravi 500 mg tsiprofloksatsiiniga kaks korda ööpäevas alates ravi algusest kuni 4. nädalani. Uuringu ajal said patsiendid vajaduse järgi, sealhulgas ileoanaalpauna põletiku ägenemiste vastu, antibiootikumravi lisakuure.

Patsiendid ($n = 102$) randomiseeriti (suhtes 1 : 1) saama kas 300 mg vedolizumabi intravenoosselt või intravenoosselt platseebot 0-, 2. ja 6. nädalal ning seejärel kuni 30. nädalani iga 8 nädala tagant. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon (defineeritud kui mPDAI skoor < 5 ja mPDAI koguskoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra) 14. nädalaks. Tabelis 6 on esitatud esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused 14. nädalal ning tabelis 7 on esitatud teiseste tulemusnäitajate tulemused 34. nädalal.

Tabel 6. Uuringu EARNEST efektiivsuse tulemused 14. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Erinevus Vedolizumab- platseebo (95% CI) [protsendipunktid]
Kliiniline remissioon*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remissioon [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Kliiniline ravivastus [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Kliiniline remissioon on defineeritud kui mPDAI skoor < 5 ja mPDAI koguskoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra

[†]p $< 0,05$

[‡]PDAI remissioon on defineeritud kui PDAI skoor < 7 ja PDAI skoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 3 punkti võrra

[§]Kliiniline ravivastus on defineeritud kui mPDAI skoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra

Tabel 7. Uuringu EARNEST efektiivsuse tulemused 34. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Erinevus
			Vedolizumab- platseebo (95% CI) [protsendipunktid]
Kliiniline remissioon*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remissioon [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Kliiniline ravivastus [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

* Kliiniline remissioon on defineeritud kui mPDAI skoor < 5 ja mPDAI koguskoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra

[‡]PDAI remissioon on defineeritud kui PDAI skoor < 7 ja PDAI skoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 3 punkti võrra

[§]Kliiniline ravivastus on defineeritud kui mPDAI skoori vähenemine ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra

Ligikaudu kaks kolmandikku patsientidest olid saanud varasemat (haavandilise koliidi või ileoanaalpauna põletiku) ravi TNF α antagonistidega (33 patsienti vedolizumabi ja 31 patsienti platseebo ravirühmas). Neist patsientidest saavutas vedolizumabi ravirühmas 14. nädalaks kliinilise remissiooni 33,3%, võrreldes platseeborühma 9,7%-ga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada vedolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi, Crohni tõve ja ileoanaalpauna põletiku ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vedolizumabi ühe- ja mitmekordse annuse farmakokineetikat uuriti tervetel uuritavatel ja mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel. Vedolizumabi farmakokineetikat ileoanaalpauna põletikuga patsientidel ei ole uuritud, kuid see sarnaneb eeldatavalt mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientide omaga.

Patsientidel, kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg vedolizumabi 30-minutilise intravenoosse infusioonina, olid keskmised väikseimad kontsentratsioonid seerumis 6. nädalal haavandilise koliidi korral 27,9 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 15,51$) ja Crohni tõve korral 26,8 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 17,45$). Uuringutes intravenoosse vedolizumabiga manustati alates 6. nädalast patsientidele iga 8 või 4 nädala järel 300 mg intravenoosset vedolizumabi. Haavandilise koliidiga patsientidel olid keskmised väikseimad tasakaalukontsentratsioonid seerumis vastavalt 11,2 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 7,24$) ja 38,3 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 24,43$). Crohni tõvega patsientidel olid keskmised väikseimad tasakaalukontsentratsioonid seerumis vastavalt 13,0 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 9,08$) ja 34,8 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 22,55$).

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt on vedolizumabi jaotusruumala ligikaudu 5 liitrit. Vedolizumabi seondumist plasmavalkudega ei ole hinnatud. Vedolizumab on ravitoimega monoklonaalne antikeha, mis eeldatavalt ei seonu plasmavalkudega.

Vedolizumab ei läbi pärast intravenoosset manustamist hematoentsefaalbarjääri. Vedolizumabi 450 mg annuse manustamisel intravenoosselt ei leitud seda tervete vabatahtlike seljaajuvedelikus.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt on intravenoossete ja subkutaansete andmete põhjal vedolizumabi kliirens ligikaudu 0,162 liitrit ööpäevas (lineaarse eritumistee kaudu) ja seerumi poolväärtusaeg 26 päeva. Vedolizumabi täpne eritumistee ei ole teada. Populatsiooni

farmakokineetilised analüüsid näitavad, et kuigi madal albumiinitase, suurem kehakaal ja varasem ravi TNF-vastaste ravimitega võivad vedolizumabi kliirensit suurendada, ei loeta nende toime ulatust kliiniliselt oluliseks.

Lineaarsus

Vedolizumabi farmakokineetika seerumi kontsentratsioonidel üle 1 mikrogrammi/ml oli lineaarne.

Erirühmad

Lähtudes populatsiooni farmakokineetilistest analüüsides, vanus vedolizumabi kliirensit haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel ei mõjuta. Vanus vedolizumabi kliirensit ileoanaalpauna põletikuga patsientidel eeldatavalt ei mõjuta. Neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks vedolizumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud ühtegi ametlikku uuringut.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pikaajalisi loomkatseid ei ole vedolizumabi võimaliku kartsinogeensuse hindamiseks tehtud, sest puuduvad monoklonaalsetele antikehadele farmakoloogiliselt reageerivad mudelid. Ühel farmakoloogiliselt reageerival liigil (*cynomolgus* ahvid) ei esinenud 13- ja 26-nädalastes toksikoloogia uuringutes rakkude hüperplaasiat ega süsteemset immunomodulatsiooni, mida võiks potentsiaalselt seostada onkogeneesiga. Peale selle ei leitud vedolizumabil toimet $\alpha_4\beta_7$ integriini *in vitro* ekspresseeriva inimese kasvaja rakuliini proliferatsiooni kiirusele ega tsütotoksilisusele.

Vedolizumabiga ei ole spetsiaalseid loomade fertiilsuse uuringuid tehtud. *Cynomolgus* ahvide korduvtoksilisuse uuringu põhjal ei saa isasloomade reproduktiivorganite kohta kindlaid järeldusi teha. Kuna vedolizumab ei seonu ahvidel isasloomade ja inimestel meeste reproduktiivkoega ja kuna β_7 integriin-*knock-out* hiirtel jäi isasloomade fertiilsus samaks, siis vedolizumab eeldatavalt meeste fertiilsust ei mõjuta.

Vedolizumabi manustamisel tiinetele *cynomolgus* ahvidele suurema osa tiinuseperioodi vältel ei täheldatud teratogeenset toimet ega toimet pre- või postnataalsele arengule kuni poegade 6-kuuseks saamiseni. Kolmel 11-st *cynomolgus* ahvist, keda raviti vedolizumabiga annuses 100 mg/kg iga 2 nädala järel, kuid mitte ühelgi 10 mg/kg saanud loomadest, leiti 28. päeval pärast poegimist piimas vähesel hulgal (< 300 mikrogrammi/l) vedolizumabi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriid
L-arginiinvesinikkloriid
Sahharoos
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kasutusaegne stabiilsus viaalis on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses lahjendatud ravimi kasutusaegne stabiilsus infusioonikotis on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Vedolizumabi kombineeritud kasutusaegne stabiilsus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse viaalis ja infusioonikotis on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 20 °C...25 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. See 24 tunnine periood võib sisaldada kuni 8 tundi manustamiskõlbliku lahuse hoidmist viaalis temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 12 tundi lahjendatud lahuse hoidmist infusioonikotis temperatuuril 20 °C...25 °C, infusioonikotti tuleb hoida ülejäänud 24 tunni jooksul külmkapis temperatuuril (2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust viaalis või lahjendatud lahust infusioonikotis mitte lasta külmuda.

	Säilitamistingimused	
	Külmkapp (2 °C...8 °C)	20 °C...25 °C
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaalis	8 tundi	Mitte säilitada ¹
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses lahjendatud ravim	24 tundi ^{2,3}	12 tundi ²

¹ Manustamine on lubatud 30 minuti jooksul

² See aeg on lubatud, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus on kohe lahjendatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega ja hoitud vaid infusioonikotis. Aeg, mille jooksul hoiti manustamiskõlblikuks muudetud lahust viaalis, tuleb maha lahutada infusioonikotis lubatud säilitamise ajast.

³ See periood võib olla kuni 12 tundi temperatuuril 20 °C...25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Infusioonilahuse kontsentradi pulber 1. tüüpi klaasviaalis (20 ml), mis on suletud kummikorgi ja alumiiniumkatte ning eemaldatava plastkattega.

Igas pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahustamise ja infundeerimise juhised

1. Entyvio lahuse intravenoosseks infusiooniks ettevalmistamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Eemaldage viaalilt eemaldatav kate ja pühkige alkoholilapiga. Lahustage vedolizumabi 4,8 ml steriilse süsteveega toatemperatuuril (20 °C...25 °C), kasutades 21-25 G nõela.
3. Sisestage nõel läbi korgi keskosa viaali ja suunake vedelikujuga liigse vahu tekkimise vältimiseks vastu viaali seina.
4. Keerutage viaali ettevaatlikult vähemalt 15 sekundit. Ärge loksutage tugevalt ega keerake alaspidi.

5. Lahustamiseks ja vahu eemaldamiseks laske viaalil kuni 20 minutit seista toatemperatuuril (20 °C...25 °C); selle aja jooksul võib viaali keerutada ja kontrollida lahustuvust. Kui segu ei ole 20 minuti pärast täielikult lahustunud, laske sellel veel 10 minutit lahustuda.
6. Kontrollige manustamiskõlblikku lahust enne lahjendamist visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja veiklev, värvitu või helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Mitteiseloormuliku värvusega või osakesi sisaldavat manustamiskõlblikku lahust ei tohi manustada.
7. Pärast lahustamist keerake viaal ettevaatlikult 3 korda alaspidi.
8. Kohe pärast seda tõmmake 21-25 G nõelaga süstlaga välja 5 ml (300 mg) lahustatud Entyviot.
9. Lisage 5 ml (300 mg) lahustatud Entyviot 250 ml steriilsele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ja segage infusioonikotti ettevaatlikult (enne Entyvio lisamist ei ole vaja 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust infusioonikotist välja võtta). Ärge lisage valmistatud infusioonilahusele ega intravenoosse infusiooni süsteemi muid ravimeid. Manustage infusioonilahus 30 minuti jooksul (vt lõik 4.2).

Manustamiskõlblik infusioonilahus tuleb võimalikult kiiresti ära kasutada.

Mitte säilitada kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahust või infusioonilahust edasiseks kasutamiseks.

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Taani
medinfoEMEA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis
Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi 0,68 ml-is.

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi 0,68 ml-is.

Vedolizumab on humaniseeritud immunoglobuliin IgG₁ tüüpi monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Värvitu kuni kollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandiline koliit

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi

Entyvio on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või tuumori nekroosi faktor alfa (TNF α) antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima ainult haavandilise koliidi või Crohni tõve diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb anda pakendi infoleht.

Annustamine

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi

Subkutaanse vedolizumabi soovitatav annustamisskeem säilitusravina pärast vähemalt 2 intravenoosset infusiooni on 108 mg manustatuna ühe subkutaanse süstena iga 2 nädala järel.

Esimene subkutaanne annus tuleb manustada järgneva planeeritud intravenoosse annuse asemel ja seejärel iga 2 nädala järel.

Intravenoosset annustamisskeemi vt lõik 4.2 Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

Puudub piisav teave, et otsustada, kas patsientidel, kellel tekib subkutaanse vedolizumabi säilitusravile ravivastuse langus, oleks kasu manustamissageduse tõstmisest.

Teave säilitusravi ajal patsientide üleviimise kohta subkutaanselt vedolizumabilt intravenoossele vedolizumabile puudub.

Patsientidel, kellel on tekkinud ravivastus vedolizumabile, võib vähendada ja/või lõpetada ravi kortikosteroididega tavapäraste ravijuhendite kohaselt.

Ravi taasalustamine ja vahelejäanud annus(ed)

Kui ravi subkutaanse vedolizumabiga on katkestatud või kui patsiendil jääb subkutaanse vedolizumabi ettenähtud annus(ed) vahele, tuleb patsienti juhendada tegema järgmine subkutaanne süste nii kiiresti kui võimalik ja seejärel iga kahe nädala järel. Kliinilistes uuringutes küündis ravikatkestuste kestus kuni 46 nädalani ilma märgatava kõrvaltoimete või süstekoha reaktsioonide sagenemiseta ravi taasalustamisel subkutaanse vedolizumabiga (vt lõik 4.8).

Eriühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik. Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides vanus mõju ei avaldanud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Vedolizumabi kasutamist neil patsiendirühmadel ei ole uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Vedolizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Entyvio süstelahus (süstlis või pen-süstlis) on ette nähtud ainult subkutaaneks manustamiseks.

Korrektse nahaaluse süstetehnika koolituse järgselt, võib arsti nõusoleku korral patsient või tema hooldaja süstida subkutaanset vedolizumabi ise. Põhjalik süstli või pen-süstli kasutusjuhend on toodud vastavates pakendi infolehtedes.

Täpsemad ettevalmistusjuhised ja erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivsed rasked infektsioonid, nagu tuberkuloos (TB), sepsis, tsütomegaloviirus, listerioos ja oportunistlikud infektsioonid, nagu progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, millest enamik oli kerge või mõõduka raskusega (vt lõik 4.8).

Kui ilmneb anafülaktiline reaktsioon või muu raske kõrvaltoime, tuleb vedolizumabi manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.3).

Infektsioonid

Vedolizumab on soolespetsiifiline integriini antagonist, millel ei ole süsteemset immunosupressiivset toimet leitud (vt lõik 5.1).

Arstid peavad olema teadlikud oportunistlike infektsioonide või selliste infektsioonide, mille puhul soolestik on kaitsebarjääriks, tekkimise riski võimalikust suurenemisest (vt lõik 4.8). Ägedate, raskete infektsioonidega patsientidel ei tohi ravi alustada enne, kui infektsioonid on kontrolli alla saadud, ning patsientidel, kellel tekib vedolizumabi pikaajalise ravi ajal raske infektsioon, peab arst kaaluma ravi edasilükkamist. Vedolizumabi kasutamisest kontrolli all oleva kroonilise raske infektsiooniga või varem kordunud raskete infektsioonidega patsientidel tuleb hoollega kaaluda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide suhtes enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi.

Aktiivse tuberkuloosiga patsientidele on vedolizumab vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist vedolizumabiga tuleb patsiente kontrollida tuberkuloosi suhtes järgides kohalikke juhendeid. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi vedolizumabiga alustada sobivat tuberkuloosivastast ravi kohalike soovitude kohaselt. Kui patsiendil diagnoositakse tuberkuloos ravi ajal vedolizumabiga, tuleb ravi vedolizumabiga katkestada kuni tuberkuloos on lõplikult ravitud.

Teatavaid integriini antagonistide ja teatavaid süsteemseid immunosupressiivseid aineid on seostatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiaga (PML), mis on harvaesinev ja sageli surmaga lõppev oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John Cunninghami (JC) viirus. Soolestiku lümfotsüütidel ekspresseeritud $\alpha_4\beta_7$ integriiniga seondudes avaldab vedolizumab spetsiifilist immunosupressiivset toimet soolestikule. Kuigi tervetel uuringus osalejatel süsteemset immunosupressiivset toimet ei täheldatud, ei ole põletikulise soolehaigusega patsientide süsteemsele immuunsüsteemi funktsioonile avalduvad toimed teada.

Tervishoiutöötajad peavad jälgima vedolizumabiga ravitavaid patsiente neuroloogiliste nähtude ja sümptomite tekkimise või halvenemise suhtes ja kaaluma nende esinemisel patsiendi suunamist neuroloogilisele konsultatsioonile. PML-i kahtluse korral tuleb ravi vedolizumabiga edasi lükata; kahtluse kinnitumisel tuleb ravi alatiseks lõpetada.

Pahaloomulised kasvaja

Haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel on suurenenud pahaloomuliste kasvajate tekkimise risk. Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski (vt lõik 4.8).

Bioloogiliste ravimite varasem ja samaaegne kasutamine

Varem natalizumabi või rituksimabiga ravitud patsientide kohta vedolizumabi kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Vedolizumabi kasutamise kaalumisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Varem natalizumabi kasutanud patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist vedolizumabiga üldjuhul oodata vähemalt 12 nädalat, kui patsiendi kliinilise seisundi tõttu ei ole teisiti näidustatud. Vedolizumabi samaaegse kasutamise kohta bioloogiliste immunosuppressantidega kliiniliste uuringute andmed puuduvad. Seetõttu ei ole vedolizumabi kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Elusvaktsiinid ja suukaudsed vaktsiinid

Platseebokontrolliga uuringus tervetel vabatahtlikel ei vähendanud 750 mg vedolizumabi ühekordne annus kaitsva immuunsuse määra B-hepatiidi viiruse suhtes uuringus osalejatel, keda vaktsineeriti intramuskulaarselt rekombinantse B-hepatiidi pinnaantigeeni 3 annusega. Vedolizumabiga ravitud uuringus osalejatel olid pärast inaktiveeritud suukaudse kooleravaktsiini saamist serokonversiooni määrad väiksemad. Toime teistele suukaudsetele ja nasaalsetele vaktsiinidele ei ole teada. Kõikidel patsientidel on soovitatav vajalikud immuniseerimised teha enne ravi alustamist vedolizumabiga järgides kehtivaid immuniseerimisjuhendeid. Vedolizumabiga ravitavad patsiendid võivad mitteelusvaktsiinide saamist jätkata. Andmed infektsiooni sekundaarse ülekandumise kohta elusvaktsiinidega vedolizumabiga ravitavatel patsientidel puuduvad. Gripivaktsiini tuleb manustada süstimise teel tavapäraste kliiniliste juhiste kohaselt. Muid elusvaktsiine võib manustada samaaegselt vedolizumabiga vaid sel juhul, kui nende kasulikkus ületab selgelt nendega kaasnevaid riske.

Crohni tõve remissiooni saavutamine

Crohni tõve remissiooni saavutamiseni võib mõnel patsiendil kuluda kuni 14 nädalat. Selle põhjused ei ole täielikult teada ja võivad olla seotud toimemehhanismiga. Seda tuleb arvestada eelkõige patsientide puhul, kellel on ravi eelselt raske äge haigus, mida ei ole varem TNF α antagonistidega ravitud (vt ka lõik 5.1).

Crohni tõve kliiniliste uuringute uurimuslike alarühmade analüüsid näitavad, et vedolizumabi manustamine patsientidele ilma samaaegse kortikosteroidravita võib Crohni tõve remissiooni saavutamiseks olla vähem efektiivne, kui patsientidel, kes saavad juba samaaegset kortikosteroidravi (olenemata samaaegsest immunomoduleerivate ainete kasutamisest; vt lõik 5.1).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Vedolizumabi kasutamist on uuritud haavandilise koliidi või Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt kortikosteroide, immunomoduleerivaid aineid (asatiopriin, 6-merkaptopuriin ja metotreksaat) ja aminosalitsülaate. Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt ei avaldanud nende ainete samaaegne kasutamine kliiniliselt olulist mõju vedolizumabi farmakokineetikale. Vedolizumabi toimet sageli koos manustatavate ravimite farmakokineetikale ei ole uuritud.

Vaktsineerimised

Elusvaktsiinide, eelkõige suukaudsete elusvaktsiinide kasutamisel samaaegselt vedolizumabiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Fertiilses eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal ja vähemalt 18 nädalat pärast viimast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Vedolizumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Väikeses prospektiivses vaatlusuuringus oli 99 haavandilise koliidi või Crohni tõvega naise puhul, keda raviti vedolizumabiga, suurte sünnidefektide esinemissagedus 7,4% ja 76 haavandilise koliidi või Crohni tõvega naise puhul, keda raviti muude bioloogiliste toimeainetega, oli see näitaja 5,6% (korregeeritud suhteline risk (RR) 1,07, 95% usaldusvahemik (CI): 0,33, 3,52).

Loomkatset ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida vedolizumabi kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui selle kasulikkus ületab selgelt sellega seotud võimalikku riski emale ja lootele.

Imetamine

Vedolizumabi on leitud inimese rinnapiimast. Vedolizumabi toime rinnaga toidetavatele imikutele ja rinnapiima tekkele on teadmata. Ainult rinnapiima kasutamisega imetamise uuringus, milles hinnati vedolizumabi kontsentratsiooni vedolizumabi kasutanud aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõvega imetavatel naistel, oli vedolizumabi kontsentratsioon inimese rinnapiimas ligikaudu 0,4% kuni 2,2% ema seerumikontsentratsioonist vedolizumabi varasemates uuringutes. Imik sai vedolizumabi keskmise ööpäevase annusena 0,02 mg/kg ööpäevas, mis on ligikaudu 21% ema kehakaaluga kohandatud keskmisest ööpäevasest annusest.

Kui kasutada vedolizumabi imetavatel naistel, tuleb arvestada ravist saadava kasuga emale ja võimalike riskidega imikule.

Fertiilsus

Andmed vedolizumabi toime kohta inimese viljakusele puuduvad. Mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes ametlikult hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vedolizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest väikesel arvul patsientidest on esinenud peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on infektsioonid (nt nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, gripp ja sinusiit), peavalu, iiveldus, palavik, väsimus, kõha, artralgia.

Subkutaanset vedolizumabi saanud patsientide üldises ohutusprofiilis ja kõrvaltoimetes ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi, kui seda võrreldi intravenoosse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga. Erandiks on süstekoha reaktsioonid (subkutaanse manustamise korral).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmine kõrvaltoimete loend põhineb kliinilistest uuringutest ja pärast ravimi turule toomist saadud kogemustel ja on esitatud organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud järgmiste esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit
	Sage	Kopsupõletik, <i>Clostridium difficile</i> infektsioon, bronhiit, gastroenteriit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, sinusiit, farüingiit, <i>herpes zoster</i>
	Aeg-ajalt	Hingamisteede infektsioon, vulvovaginaalne kandidiaas, suuõõne kandidiaas
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Paresteesia
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Hägunenägumine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Orofarüngeaalne valu, ninakinnisus, köha
	Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage	Anaalabstsess, pärakulõhe, iiveldus, düspepsia, kõhukinnisus e konstipatsioon, kõhu puhitus, kõhugaasid, hemorroidid
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide suurenenud aktiivsus
	Väga harv	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sügelus, ekseem, erüteem, öine higistamine, akne
	Aeg-ajalt	Follikuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu
	Sage	Lihasspasmid, seljavalu, lihase nõrkus, kurnatus, jäsme valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Pürekia, reaktsioon infusioonikohal (sh valu infusioonikohal ja ärritus infusioonikohal), infusiooniga seotud reaktsioon, süstekoha reaktsioonid [#]
	Aeg-ajalt	Külmavärinad, külmatunne

[#]Ainult subkutaanse manustamise korral.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest (sh valu, turse, erüteem või sügelus) teatati 5,1%-l patsientidest, kes said subkutaanset vedolizumabi (koondatud ohutusandmete analüüs). Ükski neist ei päädinud uuringuravi katkestamise ega annustamisskeemi muutmisega. Enamus süstekoha reaktsioonidest lahenesid 1...4 päeva jooksul. Subkutaanse manustamise järgselt ei olnud teateid anafülaksiast.

Infektsioonid

Intravenoosse vedolizumabiga tehtud platseebokontrolliga uuringutes GEMINI 1 ja 2 oli infektsioonide esinemissagedus vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,85 patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 0,70 patsiendiaasta kohta. Infektsioonideks olid põhiliselt nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit ja kuseteede infektsioonid. Enamik patsientidest jätkas pärast infektsioonist paranemist ravi vedolizumabiga.

Intravenoosse vedolizumabiga tehtud platseebokontrolliga uuringutes GEMINI 1 ja 2 oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,07 patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 0,06 patsiendiaasta kohta. Aja jooksul tõsiste infektsioonide esinemissagedus oluliselt ei suurenenud.

Täiskasvanute platseebokontrolliga ja avatud uuringutes intravenoosse vedolizumabiga on esinenud tõsiseid infektsioone, sealhulgas tuberkuloosi, sepsist (mõnel juhul surmaga lõppenud), *Salmonella*'st põhjustatud sepsist, *Listeria*'st põhjustatud meningiiti ja tsütomegaloviirusest põhjustatud koliiti.

Subkutaanse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,26 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedasemad infektsioonid olid nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit ja gripp.

Subkutaanse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus subkutaanse vedolizumabiga ravitud patsientidel 0,02 patsiendiaasta kohta.

Intravenoosse ja subkutaanse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes oli infektsioonide esinemissagedus suurem vedolizumabiga ravitud patsientidel, kelle kehamassiindeks oli 30 kg/m² või suurem, kui neil, kelle kehamassiindeks oli alla 30 kg/m².

Intravenoosse ja subkutaanse vedolizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes teatati tõsiste infektsioonide esinemissageduse vähesest suurenemisest intravenoosse vedolizumabiga ravitud patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi TNF α antagonistiga võrreldes patsientidega, kes polnud eelnevalt TNF α antagonistiga ravi saanud.

Pahaloomulised kasvaja

Üldiselt ei näita kliinilise programmi tulemused senini pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski suurenemist ravi ajal vedolizumabiga; pahaloomuliste kasvaja arv oli siiski väike ja pikaajaline kokkupuude ravimiga piiratud. Pikaajalise ohutuse hindamine veel toimub.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on intravenoosselt manustatud annuseid kuni 10 mg/kg (ligikaudu 2,5-kordne soovitatud annus). Kliinilistes uuringutes annust piiravat toksilisust ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG05.

Toimemehhanism

Vedolizumab on soolespetsiifiline immunosupressiivne bioloogiline aine. See on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt $\alpha_4\beta_7$ integriiniga, mis ekspresseerub eelistatavalt soolestiku T-helper lümfotsüütidel. Seondudes teatavate lümfotsüütide $\alpha_4\beta_7$ -ga inhibeerib vedolizumab nende rakkude adhesiooni limaskestast adressiini raku adhesioonimolekul-1-le (MAdCAM-1), kuid mitte veresoone raku adhesioonimolekul-1-le (VCAM-1). MAdCAM-1 ekspresseerub põhiliselt ainult

sooleendoteeli rakkudel ja sellel on kriitiline roll T-lümfotsüütide viimisel seedetrakti kudedesse. Vedolizumab ei seonu $\alpha_4\beta_1$ ja $\alpha_E\beta_7$ integriinidega ega inhibeeri nende funktsiooni.

$\alpha_4\beta_7$ integriin ekspresseerub T-helper lümfotsüütide eraldi alamrühma mälurakkudel, mis liiguvad eelistatavalt seedetrakti ja põhjustavad haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele iseloomulikku põletikku; need mõlemad on immunoloogiliselt vahendatud seedetrakti kroonilised põletikulised seisundid. Vedolizumab vähendab haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel seedetrakti põletikku. $\alpha_4\beta_7$ ja MAdCAM-1 koostoime inhibeerimine vedolizumabiga takistab soolestikku suunduvate T-helper mälulümfotsüütide liikumist läbi veresoonte endoteeli mitteinimlastest primaatide parenhümatoosesse koesse ja kutsus esile nende rakkude pöörduva 3-kordse tõusu perifeerses veres. Hiirtelt pärinev vedolizumabi prekursor leevendas seedetrakti põletikku tutt-tamariinidel, kes on haavandilise koliidi loomudeliks.

Tervetel vabatahtlikel, haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel ei suurendanud vedolizumab neutrofiilide, basofiilide, eosinofiilide, B-helper- ja tsütotoksiliste T-lümfotsüütide, T-helper lümfotsüütide üldiste mälurakkude, monotsüütide ega naturaalsete tapjarakkude taset perifeerses veres ega põhjustanud leukotsütoosi.

Vedolizumab ei mõjutanud mitteinimlastest primaatidel eksperimentaalse autoimmuunse entsefalomüeliidi korral (hulgiskleroosi mudel) kesknärvisüsteemi immunoloogilist järelevalvet ja põletikku. Vedolizumab ei mõjutanud immuunvastust antigeenide viimisel dermisesse ja lihastesse (vt lõik 4.4). Samas inhibeeri vedolizumab seedetrakti kaudu antigeenide sisseviimisel immuunvastust tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Ravi ajal vedolizumabiga võivad tekkida vedolizumabivastased antikehad, mis on enamasti neutraliseerivad. Vedolizumabivastaste antikehade tekkimist seostatakse vedolizumabi suurema kliirensiga ja kliinilise remissiooni esinemissageduse vähenemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Intravenoosse vedolizumabi kliinilistes uuringutes täheldati patsientidel annustega 0,2 kuni 10 mg/kg soolestiku immunoloogilise järelevalvega hõlmatud ringlevate lümfotsüütide alamrühmades $\alpha_4\beta_7$ retseptorite > 95% küllastatust.

Vedolizumab ei mõjutanud $CD4^+$ ja $CD8^+$ liikumist kesknärvisüsteemi, mida näitas $CD4^+/CD8^+$ suhte samaks jäämine seljaajuvedelikus tervetel vabatahtlikel enne ja pärast vedolizumabi manustamist. Need andmed on kooskõlas mitteinimlastest primaatide uuringutega, milles toimet kesknärvisüsteemi immunoloogilisele järelevalvele ei leitud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Haavandiline koliit – vedolizumab intravenoosseks manustamiseks

Intravenoosse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12 ja endoskoopiline alamskoor ≥ 2) täiskasvanud patsientide ravis tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 6. ja 52. nädalal (GEMINI 1). Kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt 1 tavaravi, sealhulgas ravi kortikosteroidide, immunomoduleerivate ainete ja/või TNF α antagonistiga (sealhulgas esmasel ravivastuseta patsiendid). Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid aminosalsülaate, kortikosteroidide ja/või immunomoduleerivaid aineid.

6. nädala tulemusnäitajate hindamiseks randomiseeriti 374 patsienti topeltpimedas menetlusega (suhtes 3 : 2) rühmadesse, kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg vedolizumabi või platseebot. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise ravivastusega patsientide osakaal (mida määratleti Mayo üldskoori vähenemisena ≥ 3 punkti võrra ja $\geq 30\%$ ravieelse tasemega võrreldes koos samaaegse

rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≥ 1 punkti võrra või absoluutse rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≤ 1 punkt) 6. nädalal. Hinnatud esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. GEMINI 1 tulemused efektiivsuse osas 6. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Kliiniline ravivastus	26%	47%*
Kliiniline remissioon [§]	5%	17% [†]
Limaskesta paranemine [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kliiniline remissioon: Mayo üldskoor ≤ 2 punkti ja mitte ükski alamskoor eraldi > 1 punkti

[¶]Limaskesta paranemine: Mayo endoskoopiline alamskoor ≤ 1 punkti

Vedolizumabi kasulikku mõju kliinilisele ravivastusele, remissioonidele ja limaskesta paranemisele täheldati nii patsientidel, kes ei olnud varem kasutanud TNF α antagonisti, kui ka neil, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud.

Uuringus GEMINI 1 manustati 2-le patsientide kohordile vedolizumabi 0-nädalal ja 2. nädalal:

1. kohorti kuuluvad patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati topeltpimedas menetlusega kas 300 mg vedolizumabi või platseebo, ja 2. kohorti kuuluvaid patsiente raviti avatult 300 mg vedolizumabiga. Efektiivsuse hindamiseks 52. nädalal randomiseeriti 373 patsienti 1. ja 2. kohordist, keda oli ravitud vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse, topeltpimedas menetlusega (suhtes 1 : 1 : 1) alates 6. nädalast ühte järgmistest raviskeemidest: 300 mg vedolizumabi iga 8 nädala järel, 300 mg vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebo iga 4 nädala järel. Alates 6. nädalast oli nõutav alustada kliinilise ravivastuse saavutanud ja kortikosteroidravi saavatel patsientidel kortikosteroidravi vähendamise raviskeemi. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 52. nädalal. Tabelis 3 on näidatud tulemused hinnatud esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas.

Tabel 3. GEMINI 1 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 126*	Vedolizumab i.v. iga 8 nädala järel n = 122	Vedolizumab i.v. iga 4 nädala järel n = 125
Kliiniline remissioon	16%	42% [†]	45% [†]
Püsiv kliiniline ravivastus [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Limaskesta paranemine	20%	52% [†]	56% [†]
Püsiv kliiniline remissioon [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*Platseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani platseeborühma.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Püsiv kliiniline ravivastus: kliiniline ravivastus 6. ja 52. nädalal

[#]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon 6. ja 52. nädalal

^{*}Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise alates 6. nädalast ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades: n = 72 platseebo, n = 70 vedolizumab iga 8 nädala järel ja n = 73 vedolizumab iga 4 nädala järel

Uurimuslikud analüüsid annavad põhiliste uuritud alampopulatsioonide kohta täiendavaid andmeid. Ligikaudu kolmandikul patsientidest oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Neist patsientidest saavutasid 52. nädalaks kliinilise remissiooni 37% patsientidest, kellele manustati

vedolizumabi iga 8 nädala järel, 35% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel, ja 5% patsientidest, kellele manustati platseebot. Patsientidel, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud ja kellele manustati vedolizumabi iga 8 nädala järel, vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebot, täheldati püsiva ravivastuse paranemist (vastavalt 47%, 43%, 16%), limaskesta seisundi paranemist (vastavalt 42%, 48%, 8%), püsivat kliinilist remissiooni (vastavalt 21%, 13%, 3%) ja kortikosteroidivaba kliinilist remissiooni (vastavalt 23%, 32%, 4%).

Patsiendid, kellel ei tekkinud ravivastust 6. nädalaks, jäid uuringusse ja neile manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. Kliiniline ravivastus osaliste Mayo skooride põhjal saavutati 10. ja 14. nädalaks, kus suurem osakaal oli vedolizumabiga ravitud patsientidel (vastavalt 32% ja 39%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (vastavalt 15% ja 21%).

Patsientidel, kellel kadus ravivastus vedolizumabile, kui neid raviti iga 8 nädala järel, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 25%-l neist patsientidest saavutati 28. ja 52. nädalal kliiniline remissioon.

Patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus pärast vedolizumabi manustamist 0-nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti seejärel platseeborühma (6. kuni 52. nädalani) ning kellel siis ravivastus kadus, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 45%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalaks ja 36%-l 52. nädalaks.

Selles avatud jätku-uuringus püsis vedolizumabiga ravi kasulikkus, hinnatuna osalise Mayo skoori, kliinilise remissiooni ja kliinilise ravivastuse alusel, kuni 196 nädalat.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL – *Health-related quality of life*) hinnati põletikulise soolehaiguse küsimustikuga (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), mis on haigusspetsiifiline hindamisvahend, ning küsimustikega SF-36 ja EQ-5D, mis on üldised hindamisvahendid. Uurimuslik analüüs näitas kliiniliselt olulise paranemise saavutamist vedolizumabi rühmades ning see paranemine oli 6. ja 52. nädalal EQ-5D ja EQ-5D VAS skoori, kõikide IBDQ alamskaalade (soole sümptomid, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) ja kõikide SF-36 alamskaalade, sh füüsiliste komponentide kokkuvõtte (PCS – *Physical Component Summary*) ja vaimsete komponentide kokkuvõtte (MCS – *Mental Component Summary*) osas statistiliselt oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Haavandiline koliit – vedolizumab subkutaanseks manustamiseks

Subkutaanse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12 ja endoskoopiline alamskoor ≥ 2) täiskasvanud patsientide ravis tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 52. nädalal (VISIBLE 1). VISIBLE 1 uuringus oli kaasatud patsientidel ($n = 383$) ebaõnnestunud vähemalt üks tavaravi, sealhulgas ravi kortikosteroidide, immunomoduleerivate ainete ja/või TNF α antagonistiga (sealhulgas esmased ravivastuseta patsiendid). Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, kortikosteroide ja/või immunomoduleerivaid aineid.

Patsiendid, keda raviti intravenoosse vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse, olid sobilikud randomiseerimiseks 52. nädala tulemusnäitajate hindamiseks. 216 (56,4%) patsienti randomiseeriti topeltpimedal meetodil (suhtes 2:1:1) saama ühte järgmistest raviskeemidest: 108 mg subkutaanset vedolizumabi iga 2 nädala järel, 300 mg intravenoosset vedolizumabi iga 8 nädala järel või platseebot.

Uuringu alguses olid näitajad vedolizumabi ja platseebo rühma patsientidel sarnased. Uuringu alguses oli ligikaudu 62%-l uuringu üldpopulatsioonist Mayo skoor vahemikus 9 kuni 12 (raske haavandiline koliit) ja ligikaudu 38%-l oli see 6 kuni 8 (mõõdukas haavandiline koliit).

Esmane uuringu tulemusnäitaja - kliiniline remissioon - defineeriti kui Mayo üldskoor ≤ 2 punkti ja mitte ükski alamskoor eraldi > 1 punkti 52. nädalal patsientidel, kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse intravenoosse vedolizumabi raviga. Kliiniline ravivastus määratleti Mayo üldskoori vähenemisena ≥ 3 punkti võrra ja $\geq 30\%$ ravieelse tasemega võrreldes koos samaaegse rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≥ 1 punkti võrra või absoluutse rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega ≤ 2 punkti võrra ja mitte ükski alamskoor eraldi > 1 punkti.

Tabel 4 näitab hinnatud esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemusi.

Tabel 4. VISIBLE 1 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

Tulemusnäitaja ^a	Platseebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg iga 2 nädala järel n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg iga 8 nädala järel n = 54	Hinnanguline ^c ravierinevus (95% CI) Vedolizumab s.c. vs platseebo	P-väärtus ^c
Kliiniline remissioon ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Limaskesta paranemine ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Püsiv kliiniline ravivastus ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Püsiv kliiniline remissioon ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aTulemusnäitajad on esitatud järjekorras, mille puhul on teostatud fikseeritud järjestuse testimine kontrollimaks 1. tüüpi vea esinemist 5% ulatuses.

^bPlatseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati intravenoosset vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani platseeborühma.

^cRavierinevuse hinnanguline väärtus ja p-väärtus kõikide tulemusnäitajate puhul põhineb Cochrane-Mantel-Haenszel meetodil

^dKliiniline remissioon: Mayo üldskoor ≤ 2 punkti ja mitte ükski alamskoor eraldi > 1 punkti 52. nädalal

^eLimaskesta paranemine: Mayo endoskoopiline alamskoor ≤ 1 punkti

^fPüsiv kliiniline ravivastus: kliiniline ravivastus 6. ja 52. nädalal

^gPüsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon 6. ja 52. nädalal

^hKortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades, kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 24 platseebo, n = 45 subkutaanne vedolizumab ja n = 21 intravenoosne vedolizumab
NS = ebaoluline (kahepoolne p-väärtus $> 0,05$)

Esmaseid ja teiseseid tulemusnäitajaid analüüsiti patsientide alarühmades, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud (37%; n = 80) ja kes ei olnud saanud varem ravi TNF α antagonistiga (63%; n = 136). Tulemused nende alarühmade uuringupatsientidel, keda raviti platseeboga ja subkutaanse vedolizumabiga on toodud tabelis 5.

Tabel 5. VISIBLE 1 uuringu tulemused 52. nädalal analüüsitud vastavalt ravivastusele varasemalt eelnenud ravile TNF α antagonistiga

	Ravi: üks kord iga 2 nädala järel	
	Platseebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Varasem ravi TNFα antagonistiga ebaõnnestunud	n = 19	n = 39
Kliiniline remissioon	5,3%	33,3%
Limaskesta paranemine	5,3%	46,2%
Püsiv kliiniline ravivastus	15,8%	66,7%
Püsiv kliiniline remissioon	0%	2,6%
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon ^a	8,3%	27,3%
TNFα antagonistiga varem ravimata	n = 37	n = 67
Kliiniline remissioon	18,9%	53,7%
Limaskesta paranemine	29,7%	62,7%
Püsiv kliiniline ravivastus	35,1%	62,7%
Püsiv kliiniline remissioon	8,1%	22,4%
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon ^b	8,3%	30,4%

^a Patsientide arv rühmades, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud ja kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 12 platseebo ja n = 22 subkutaanne vedolizumab

^b Patsientide arv rühmades, kes ei olnud saanud ravi TNF α antagonistiga ja kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 12 platseebo ja n = 23 subkutaanne vedolizumab

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL – *Health-related quality of life*) hinnati põletikulise soolehaiguse küsimustikuga (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), mis on haigusspetsiifiline hindamisvahend, ning küsimustikuga *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D, sh EQ 5D VAS), mis on üldine hindamisvahend. Töövõimet hinnati töövõime ja aktiivsuse vähenemise küsimustiku alusel (WPAI-UC – *Work Productivity and Activity Impairment*). Patsiendid, keda raviti subkutaanse vedolizumabiga, säilitasid paranemised nii IBDQ, EQ-5D ja WPAI-UC skooride osas 52. nädalal suuremal määral, kui patsiendid, kes said platseebot.

Patsiendid, kes läbisid VISIBLE 1 uuringu, olid sobilikud kaasamiseks käimasolevasse avatud jätku-uuringusse, et hinnata pikaajalise subkutaanse vedolizumabi ravi ohutust ja efektiivsust haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel.

VISIBLE 1 uuringus osalenud patsiendid, kellel ei tekkinud ravivastust 6. nädalaks, said kolmanda annuse 300 mg vedolizumabi intravenoosse infusioonina 6. nädalal. Neist patsientidest 79,7% (114/143) saavutasid ravivastuse 14. nädalal. Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 14. nädalal, olid sobilikud kaasamiseks avatud jätku-uuringusse ja saada 108 mg subkutaanset vedolizumabi iga 2 nädala järel. Kliiniline ravivastus hinnatuna osalise Mayo skoori põhjal (standardiseeritud näitaja, mis hõlmab 4-st Mayo üldskoori kuuluvast alamskoorist 3: roojamise sagedus, rektaalne veritsus ja raviarsti üldine hinnang) saavutati neist patsientidest pärast subkutaansele vedolizumabile üleminekut avatud jätku-uuringus 39,2%-l (40/102) 40. nädalal.

Patsiendid, kes randomiseeriti VISIBLE 1 uuringus rühma, kes said 300 mg vedolizumabi intravenoosselt 0-nädalal, 2. nädalal ja 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel kuni 52. nädalani, sisenesid 52. nädalal avatud jätku-uuringusse ja said 108 mg subkutaanset vedolizumabi iga 2 nädala järel. Kliiniline remissioon hinnatuna osalise Mayo skoori põhjal säilis 77%-l patsientidest 24. nädalal pärast subkutaansele vedolizumabile üleminekut avatud jätku-uuringus.

Crohni tõbi - vedolizumab intravenoosseks manustamiseks

Intravenoosse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske ägeda Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsuse indeksi (CDAI) skoor 220 kuni 450) hinnati 2

uuringus (GEMINI 2 ja 3). Kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt 1 tavaravi, sealhulgas ravi kortikosteroidide, immunomoduleerivate ainete ja/või TNF α antagonistidega (sealhulgas esmase ravivastuseta patsiendid). Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid kortikosteroide, immunomoduleerivaid aineid ja antibiootikume.

Uuring GEMINI 2 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrolliga uuring, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 6. ja 52. nädalal. Patsiendid (n = 368) randomiseeriti topeltpimeda menetlusega rühmadesse (suhtes 3 : 2), kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg vedolizumabi 2 annust või platseebot. Kaks esmast tulemusnäitajat olid kliinilise remissiooniga patsientide osakaal (määratletud kui CDAI skoor $\leq$ 150 punkti) 6. nädalal ja paranenud kliinilise ravivastusega patsientide osakaal (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ravieelselt tasemelt $\geq$ 100 punkti) 6. nädalal (vt tabel 6).

Uuringus GEMINI 2 manustati 2-le patsientide kohordile vedolizumabi 0-nädalal ja 2. nädalal: 1. kohorti kuuluvad patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati topeltpimeda menetlusega kas 300 mg vedolizumabi või platseebot, ja 2. kohorti kuuluvaid patsiente raviti avatult 300 mg vedolizumabiga. Efektiivsuse hindamiseks 52. nädalal randomiseeriti 461 patsienti 1. ja 2. kohordist, keda oli ravitud vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ravieelselt tasemelt $\geq$ 70 punkti), topeltpimeda menetlusega (suhtes 1 : 1 : 1) alates 6. nädalast ühte järgmistest raviskeemidest: 300 mg vedolizumabi iga 8 nädala järel, 300 mg vedolizumabi iga 4 nädala järel või platseebo iga 4 nädala järel. 6. nädalaks kliinilise ravivastuse saavutanud patsientidel oli nõutav alustada kortikosteroidravi vähendamist. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 52. nädalal (vt tabel 7).

Uuring GEMINI 3 oli teine randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati efektiivsust 6. ja 10. nädalal patsientide alamrühmas, kellel oli vähemalt 1 tavapärane ravi ebaõnnestunud ja ebaõnnestunud ka ravi TNF α antagonistiga (sealhulgas esmase ravivastuseta patsiendid), ning üldises populatsioonis, millesse kuulusid ka patsiendid, kellel oli vähemalt 1 tavapärane ravi ebaõnnestunud, ja kes ei olnud saanud ravi TNF α antagonistiga. Patsiendid (n = 416), kellest ligikaudu 75%-l oli ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud, randomiseeriti topeltpimeda menetlusega (suhtes 1 : 1) rühmadesse, kellele manustati 0-nädalal, 2. ja 6. nädalal kas 300 mg vedolizumabi või platseebot. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal 6. nädalal alampopulatsioonis, kellel oli ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Nagu tabelist 6 näha, täheldati uurimuslike analüüside kohaselt kliiniliselt olulisi tulemusi, kuigi esmast tulemusnäitajat ei saavutatud.

Tabel 6. Uuringute GEMINI 2 ja 3 tulemused efektiivsuse osas 6. ja 10. nädalal

Uuring	Platseebo	Vedolizumab i.v.
Tulemusnäitaja		
Uuring GEMINI 2		
Kliiniline remissioon, 6. nädal		
Kokku	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Kliinilise ravivastuse paranemine, 6. nädal		
Kokku	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Seerumi CRV muutus ravieelselt tasemelt 6. nädalaks, mediaan (mikrogrammi/ml)		
Kokku [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Uuring GEMINI 3		
Kliiniline remissioon, 6. nädal		
Kokku [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Kliiniline remissioon, 10. nädal		
Kokku	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Püsiv kliiniline remissioon ^{#,¶}		
Kokku	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Kliinilise ravivastuse paranemine 6. nädalaks		
Kokku [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Ravi ebaõnnestumine TNF α antagonisti(de)ga [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α antagonisti(de)ga varem ravimata [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

* p < 0,05

[†]statistiliselt ebaoluline

[‡]teisene tulemusnäitaja, mida tuleb vaadelda uurimuslikuna eelnevalt määratletud statistilise testimisprotseduuri kohaselt

[§]statistiliselt ebaoluline, seetõttu teisi tulemusnäitajaid statistiliselt ei testitud

[¶]n = 157 platseebo ja n = 158 vedolizumabi korral

[#]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon 6. ja 10. nädalal

[^]Uurimuslik tulemusnäitaja

Tabel 7. GEMINI 2 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

	Platseebo n = 153*	Vedolizumab i.v. iga 8 nädala järel n = 154	Vedolizumab i.v. iga 4 nädala järel n = 154
Kliiniline remissioon	22%	39% [†]	36% [‡]
Kliinilise ravivastuse paranemine	30%	44% [‡]	45% [‡]
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Püsiv kliiniline remissioon [¶]	14%	21%	16%

*Platseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani platseeborühma.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise alates 6. nädalast ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades: n = 82 platseebo, n = 82 vedolizumab iga 8 nädala järel ja n = 80 vedolizumab iga 4 nädala järel

[¶]Püsiv kliiniline remissioon: kliiniline remissioon ≥ 80% uuringu visiitidest, sealhulgas viimasel visiidil (52. nädal)

Uurimuslike analüüsidega hinnati samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide ja immunomoduleerivate ainete mõju remissiooni saavutamisele vedolizumabiga. Kombineeritud ravi, eelkõige samaaegselt kasutatavate kortikosteroididega, osutus Crohni tõve remisiooni saavutamisel efektiivsemaks kui ainult vedolizumabi kasutamine või samaaegselt immunomoduleerivate ainete kasutamine, mille puhul remissiooni saavutamise määra erinevus oli platseebost väiksem. Kliinilise remissiooni saavutamise määr GEMINI 2 uuringus oli 6. nädalal 10% (erinevus platseebost 2%, 95% usaldusintervall: -6, 10) manustamisel ilma kortikosteroidideta, võrrelduna 20%-ga (erinevus platseebost 14%, 95% usaldusintervall: -1, 29) manustamisel samaaegselt koos kortikosteroididega. GEMINI 3 uuringu 6. ja 10. nädalal olid vastavad kliinilise remissiooni saavutamise määrad 18% (erinevus platseebost 3%, 95% usaldusintervall: -7, 13) ja 22% (erinevus platseebost 8%, 95% usaldusintervall: -3, 19) manustamisel ilma kortikosteroidideta, võrrelduna 20%-ga (erinevus platseebost 11%, 95% usaldusintervall: 2, 20) ja 35%-ga (erinevus platseebost 23%, 95% usaldusintervall: 12, 33) manustamisel samaaegselt koos kortikosteroididega. Neid erinevusi täheldati olenemata sellest, kas immunomoduleerivaid aineid samaaegselt kasutati või mitte.

Uurimuslikud analüüsid annavad põhiliste uuritud alampopulatsioonide kohta täiendavaid andmeid. Uuringus GEMINI 2 oli ligikaudu pooltel patsientidest varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud. Neist patsientidest saavutasid 52. nädalaks kliinilise remissiooni 28% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 8 nädala järel, 27% patsientidest, kellele manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel, ja 13% patsientidest, kellele manustati platseebot. Kliinilise ravivastuse paranemine saavutati vastavalt 29%-l, 38%-l ja 21%-l patsientidest ja kortikosteroidivaba kliiniline remissioon saavutati vastavalt 24%-l, 16%-l ja 0%-l.

Patsiendid, kellel ei tekkinud uuringus GEMINI 2 ravivastust 6. nädalaks, jäid uuringusse ja neile manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. Püsiv kliiniline ravivastus saavutati 10. ja 14. nädalaks, kus suurem osakaal oli vedolizumabiga ravitud patsientidel (vastavalt 16% ja 22%) kui platseebot saanud patsientidel (vastavalt 7% ja 12%). Neil ajahetkedel ravirühmade vahel kliinilises remissioonis kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud. 52. nädala kliinilise remissiooni analüüs patsientidel, kellel ei saavutatud 6. nädalaks ravivastust, kuid kes saavutasid ravivastuse 10. või 14. nädalaks, näitab, et ravivastuseta Crohni tõvega patsientidel võib olla kasu vedolizumabi annustamisest 10. nädalal.

Patsientidel, kellel kadus uuringus GEMINI 2 ravivastus saades vedolizumabiga ravi iga 8 nädala järel, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 23%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalal ja 32%-l 52. nädalal.

Patsientidel, kellel saavutati kliiniline ravivastus pärast vedolizumabi manustamist 0-nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti seejärel platseeborühma (6. kuni 52. nädalani) ning kellel siis

ravivastus kadus, lubati registreeruda avatud jätku-uuringusse, milles manustati vedolizumabi iga 4 nädala järel. 46%-l neist patsientidest saavutati kliiniline remissioon 28. nädalaks ja 41%-l 52. nädalaks.

Selles avatud jätku-uuringus jälgiti patsientide kliinilist remissiooni ja kliinilist ravivastust kuni 196 nädalat.

Uurimuslik analüüs näitas EQ 5D ja EQ 5D VAS skoori, IBDQ üldskoori ja IBDQ soole sümptomite ja süsteemse funktsiooni alamskaalade osas kliiniliselt olulist paranemist saavutamist uuringus GEMINI 2 vedolizumabi iga 4 nädala järel ja iga 8 nädala järel saanud rühmades ning see paranemine oli 52. nädalal ravieelsega võrreldes statistiliselt oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Crohni tõbi - vedolizumab subkutaanseks manustamiseks

Subkutaanse vedolizumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (CDAI skoor 220 kuni 450) täiskasvanud patsientide ravis tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati efektiivsuse tulemusnäitajaid 52. nädalal (VISIBLE 2). VISIBLE 2 uuringus oli kaasatud patsientidel ($n = 644$) ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadu või talumatus ühe tavapärase ravi suhtes (k.a esmased ravivastuseta patsiendid), sealhulgas kortikosteroidid, immunomoduleerivad ained ja/või TNF α antagonistid. Lubatud oli kasutada samaaegselt stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, kortikosteroide ja/või immunomoduleerivaid aineid.

Patsiendid, keda raviti intravenoosse vedolizumabiga ja kes olid saavutanud 6. nädalaks ravivastuse, olid sobilikud randomiseerimiseks 52. nädala tulemusnäitajate hindamiseks. 409 (64%) patsienti randomiseeriti topeltpimedal meetodile (suhtega 2 : 1) saama 108 mg subkutaanset vedolizumabi ($n = 275$) või subkutaanset platseebot ($n = 134$) iga 2 nädala järel.

Uuringu alguses olid näitajad vedolizumabi ja platseebo rühma patsientidel sarnased. Uuringu alguses oli ligikaudu 41%-l uuringu üldpopulatsioonist CDAI skoor > 330 (raske Crohni tõbi) ja ligikaudu 59%-l oli see ≤ 330 (mõõdukas Crohni tõbi).

6. nädala alguses oli patsientidel, kes olid saavutanud ravivastuse (määratleti CDAI skoori vähenemisena ravieelselt tasemelt ≥ 70 punkti) ja kes said kortikosteroide, nõutav alustada kortikosteroidravi vähendamise skeemiga. Esmase tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooniga patsientide osakaal (CDAI skoor ≤ 150 punkti) 52. nädalal. Teised tulemusnäitajad olid paranenud kliinilise ravivastusega patsientide osakaal (CDAI skoori vähenemine ravieelselt tasemelt ≥ 100 punkti) 52. nädalal, kortikosteroidivaba remissiooniga patsientide osakaal (patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise ning olid kliinilises remissioonis) 52. nädalal, kliinilise remissiooniga eelnevalt TNF α antagonistiga ravi mittesaanud patsientide osakaal (CDAI skoor ≤ 150) 52. nädalal.

Tabel 8 näitab hinnatud esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemusi.

Table 8. VISIBLE 2 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal

Tulemusnäitaja*	Platseebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg iga 2 nädala järel n = 275	Hinnanguline [‡] ravierinevus (95% CI) Vedolizumab s.c. vs Platseebo	P-väärtus [‡]
Kliiniline remissioon [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Kliinilise ravivastuse paranemine [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Kortikosteroidivaba remissioon ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Kliiniline remissioon eelnevalt TNF α antagonistiga ravi mittesaanud patsientidel ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{††}

*Tulemusnäitajad on esitatud järjekorras, mille puhul on teostatud fikseeritud järjestuse testimine kontrollimaks 1. tüüpi vea esinemist 5% ulatuses.

[†]Platseeborühma kuulusid uuringus osalejad, kellele manustati intravenoosset vedolizumabi 0- nädalal ja 2. nädalal, ja kes randomiseeriti 6. nädalast kuni 52. nädalani.

[‡]Ravierinevuse hinnanguline väärtus ja p-väärtus kõikide tulemusnäitajate puhul põhineb Cochrane-Mantel-Haenszel meetodil

[§]Kliiniline remissioon: CDAI skoor $\leq$ 150, 52. nädalal

[#]Kliinilise ravivastuse paranemine: $\geq$ 100-punktiline langus CDAI skooris võrreldes algusega (0-nädalal), 52. nädalal

^{**}Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon: patsiendid, kes uuringut alustades kasutasid suukaudseid kortikosteroide, lõpetasid nende kasutamise ning olid 52. nädalal kliinilises remissioonis. Patsientide arv rühmades, kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 44 platseebo, n = 95 subkutaanne vedolizumab.

^{††}Kliiniline remissioon (CDAI skoor $\leq$ 150, 52. nädalal) patsientidel, kes ei olnud saanud ravi TNF α antagonistiga (n = 63 platseebo; n = 107 subkutaanne vedolizumab)

^{††}nominaalne p-väärtus

NS = ebaoluline (kahepoolne p-väärtus > 0,05)

Esmaseid ja teiseseid tulemusnäitajaid analüüsiti patsientide alarühmades, kes ei olnud saanud varem ravi TNF α antagonistiga (42%; n = 170), kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud (51%; n = 210) ja patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi TNF α antagonistiga, aga ei kogenud ravi ebaõnnestumist (7%; n = 29). Tulemused nende alarühmade uuringupatsientidel, keda raviti platseeboga ja subkutaanse vedolizumabiga on toodud tabelites 9 ja 10.

Tabel 9. VISIBLE 2 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal varasemalt TNF α antagonistiga ravi mittesaanud patsientidel

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg iga 2 nädala järel n = 107	Ravierinevus (95% CI) Vedolizumab s.c. vs Platseebo
Kliiniline remissioon	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Kliinilise ravivastuse paranemine	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Kortikosteroidivaba remissioon ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

^{**} Patsientide arv rühmades, kes ei olnud saanud ravi TNF α antagonistiga ja kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 22 platseebo ja n = 39 subkutaanne vedolizumab

Tabel 10. VISIBLE 2 tulemused efektiivsuse osas 52. nädalal patsientidel, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud

Tulemusnäitaja	Platseebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg iga 2 nädala järel n = 151	Ravierinevus (95% CI) Vedolizumab s.c. vs Platseebo
Kliiniline remissioon	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Kliinilise ravivastuse paranemine	45,8%	49,0%	3,2 (–11,8; 18,2)
Kortikosteroidivaba remissioon **	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

** Patsientide arv rühmades, kellel oli varasem ravi TNF α antagonistiga ebaõnnestunud ja kes kasutasid uuringut alustades suukaudseid kortikosteroide: n = 20 platseebo ja n = 52 subkutaanne vedolizumab

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQOL – *Health-related quality of life*) hinnati põletikulise soolehaiguse küsimustikuga (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), mis on haigusspetsiifiline hindamisvahend, ning küsimustikuga *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D, sh EQ 5D VAS), mis on üldine hindamisvahend. Töövõimet hinnati töövõime ja aktiivsuse vähenemise küsimustiku alusel (WPAI-CD - *Work Productivity and Activity Impairment*). Patsiendid, keda raviti subkutaanse vedolizumabiga, säilitasid paranemised nii IBDQ, EQ-5D ja WPAI-CD skooride osas 52. nädalal suuremal määral, kui patsiendid, kes said platseebot.

Patsiendid, kes läbisid VISIBLE 2 uuringu, olid sobilikud kaasamiseks käimasolevasse avatud jätku-uuringusse, et hinnata pikaajalise subkutaanse vedolizumabi ravi ohutust ja efektiivsust haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada vedolizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi ja Crohni tõve ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vedolizumabi ühe- ja mitmekordse annuse farmakokineetikat uuriti tervetel uuritavatel ja mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel.

Imendumine

Patsientidel, kellele manustati 0-nädalal ja 2. nädalal 300 mg intravenooset vedolizumabi 30-minutilise intravenoosse infusioonina, olid keskmised väikseimad kontsentratsioonid seerumis 6. nädalal haavandilise koliidi korral 27,9 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 15,51) ja Crohni tõve korral 26,8 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 17,45). Uuringutes intravenoosse vedolizumabiga manustati alates 6. nädalast patsientidele iga 8 või 4 nädala järel 300 mg intravenooset vedolizumabi. Haavandilise koliidiga patsientidel olid keskmised väikseimad tasakaalukontsentratsioonid seerumis vastavalt 11,2 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 7,24) ja 38,3 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 24,43). Crohni tõvega patsientidel olid keskmised väikseimad tasakaalukontsentratsioonid seerumis vastavalt 13,0 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 9,08) ja 34,8 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 22,55).

Uuringutes subkutaanset vedolizumabi saanud haavandilise koliidiga või Crohni tõvega patsientidele manustati alates 6. nädalast iga 2 nädala järel 108 mg subkutaanse vedolizumabi. Keskmised väikseimad tasakaalukontsentratsioonid seerumis olid haavandilise koliidiga patsientidel 35,8 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 15,2) ja Crohni tõvega patsientidel 31,4 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm$ 14,7). Vedolizumabi biosaadavus pärast 108 mg üheannuselise subkutaanset manustamist oli võrreldes üheannuselise intravenoosse manustamisega ligikaudu 75%. Maksimaalse seerumikontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg (t_{max}) oli 7 päeva (vahemikus 3 kuni 14 päeva) ja

keskmise maksimaalne seerumi kontsentratsioon ($C_{\max}$) oli 15,4 mikrogrammi/ml (standardhälve $\pm 3,2$).

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt on vedolizumabi jaotusruumala ligikaudu 5 liitrit. Vedolizumabi seondumist plasmavalkudega ei ole hinnatud. Vedolizumab on ravitoimega monoklonaalne antikeha, mis eeldatavalt ei seonu plasmavalkudega.

Vedolizumab ei läbi pärast intravenoosset manustamist hematoentsefaalbarjääri. Vedolizumabi 450 mg annuse manustamisel intravenoosselt ei leitud seda tervete vabatahtlike seljaajuvedelikus.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside kohaselt on intravenoossete ja subkutaansete andmete põhjal vedolizumabi kliirens ligikaudu 0,162 liitrit ööpäevas (lineaarse eritumistee kaudu) ja seerumi poolväärtusaeg 26 päeva. Vedolizumabi täpne eritumistee ei ole teada. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et kuigi madal albumiinitase, suurem kehakaal ja varasem ravi TNF-vastaste ravimitega võivad vedolizumabi kliirensit suurendada, ei loeta nende toime ulatust kliiniliselt oluliseks.

Lineaarsus

Vedolizumabi farmakokineetika seerumi kontsentratsioonidel üle 1 mikrogrammi/ml oli lineaarne.

Erirühmad

Lähtudes populatsiooni farmakokineetilistest analüüsides, vanus vedolizumabi kliirensit haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel ei mõjuta. Neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks vedolizumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud ühtegi ametlikku uuringut.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Pikaajalisi loomkatseid ei ole vedolizumabi võimaliku kartsinogeensuse hindamiseks tehtud, sest puuduvad monoklonaalsetele antikehadele farmakoloogiliselt reageerivad mudelid. Ühel farmakoloogiliselt reageerival liigil (*cynomolgus* ahvid) ei esinenud 13- ja 26-nädalastes toksikoloogia uuringutes rakkude hüperplaasiat ega süsteemset immunomodulatsiooni, mida võiks potentsiaalselt seostada onkogeneesiga. Peale selle ei leitud vedolizumabil toimet $\alpha_4\beta_7$ integriini *in vitro* ekspresseeriva inimese kasvaja rakuliini proliferatsiooni kiirusele ega tsütotoksilisusele.

Vedolizumabiga ei ole spetsiaalseid loomade fertiilsuse uuringuid tehtud. *Cynomolgus* ahvide korduvtoksilisuse uuringu põhjal ei saa isasloomade reproduktiivorganite kohta kindlaid järeldusi teha. Kuna vedolizumab ei seonu ahvidel isasloomade ja inimestel meeste reproduktiivkoega ja kuna β_7 integriin-*knock-out* hiirtel jäi isasloomade fertiilsus samaks, siis vedolizumab eeldatavalt meeste fertiilsust ei mõjuta.

Vedolizumabi manustamisel tiinetele *cynomolgus* ahvidele suurema osa tiinuseperioodi vältel ei täheldatud teratogeenset toimet ega toimet pre- või postnataalsele arengule kuni poegade 6-kuuseks saamiseni. Kolmel 11-st *cynomolgus* ahvist, keda raviti vedolizumabiga annuses 100 mg/kg iga 2 nädala järel, kuid mitte ühelgi 10 mg/kg saanud loomadest, leiti 28. päeval pärast poegimist piimas vähesel hulgal (< 300 mikrogrammi/l) vedolizumabi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraatdihüdraat
L-histidiin
L-histidiinvesinikkloriid
L-arginiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida süstlid või pen-süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Vajadusel võib ühe süstli või pen-süstli jätta külmkapist välja toatemperatuurile (kuni 25 °C) valguse eest kaitstult kuni 7 päevaks. Ärge kasutage, kui süstel või pen-süstel on külmkapist väljas olnud kauem kui 7 päeva.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis

Süstelahus I tüüpi klaasist 1 ml süstlas, millel on fikseeritud õhukeseseinaline 1,27 cm pikkune 27G nõel. Süstlal on plastümbrisega kummist nõelakate ja kummist kolvistopper. Subkutaanse vedolizumabi süstel on üheannuseline ühekordselt kasutatav ravimi manustamissüsteem, millega süstitakse käsitsi. Iga süstel on varustatud ohutusseadmega, mis aktiveerub pärast süste lõpetamist, et pikeneda ja lukustada nõela ümber kaitse.

Pakend sisaldab 1 või 2 süstlit, mitmikpakend sisaldab 6 (6 ühekaupa pakendatud) süstlit.

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis

Süstelahus I tüüpi klaasist 1 ml pen-süstlis, millel on õhukese seinaga 27G suuruse ja 1,27 cm nõel. Süstlanõelal on kummist nõelakate, mis on kaetud plastikust kesta ja kummist stopperiga. Subkutaanse vedolizumabi pen-süstel on üheannuseline ühekordselt kasutatav ravimi manustamisesüsteem, millega süstitakse mehaaniliselt. Iga pen-süstel on varustatud automaatse nõelakaitsega, mis ulatub ja lukustub ümber nõela pärast seda, kui seade on süstekohalt eemaldatud.

Pakend sisaldab 1 või 2 pen-süstlit, mitmikpakend sisaldab 6 (6 ühekaupa pakendatud) pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamise juhised

Pärast süstli või pen-süstli külmkapist välja võtmist oodake enne süstimist 30 minutit, et lasta lahusel toatemperatuurini soojeneda.

Mitte jätta süstlit või pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.

Mitte lasta külmuda. Mitte kasutada, kui ravimil on lastud külmuda.

Kontrollige lahust enne manustamist visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema värvitu kuni kollane. Mitte kasutada süstlit või pen-süstlit, kui lahus sisaldab nähtavalt osakesi või on värvi muutnud.

Iga süstel või pen-süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Taani
medinfoEMEA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis

EU/1/14/923/002: 1 süstel

EU/1/14/923/003: 2 süstlit

EU/1/14/923/004 Mitmikpakend: 6 (6 ühekaupa pakendatud) süstlit

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/14/923/005: 1 pen-süstel

EU/1/14/923/006: 2 pen-süstlit

EU/1/14/923/007 Mitmikpakend: 6 (6 ühekaupa pakendatud) pen-süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. detsember 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE
TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg vedolizumabi.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 60 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (300 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
vedolizumab

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (BLUE BOX' iga) – SÜSTEL (108 mg)
(VÄLJA ARVATUD MITMIKPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

2 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX' iga) (108 mg)
(6x1 SÜSTLIT)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 (6 ühekaupa pakendatud) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/004 (6x1 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA BLUE BOX'ita) - SÜSTLID (108 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 süstel

Osa mitmikpakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/004 (6x1 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KAANESILT (SÜSTEL) (108 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis
vedolizumab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT (108 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Entyvio 108 mg süstelahus
vedolizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,68 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP (BLUE BOX' iga) – PEN-SÜSTEL (108 mg)
(VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 pen-süstel
2 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'iga) (108 mg) (6x1 PEN-SÜSTLIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 6 (6 ühekaupa pakendatud) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/007 (6x1 pen-süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEKARP (ILMA BLUE BOX'ita) – PEN-SÜSTLID (108 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis
vedolizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel

Osa mitmikpakendist, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/923/007 (6x1 pen-süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Entyvio 108 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KAANESILT (PEN-SÜSTEL) (108 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis
vedolizumab

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharma A/S (Takeda logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT (108 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Entyvio 108 mg süstelahus
vedolizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,68 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Entyvio 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber vedolizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entyvio ravi saamist
3. Kuidas Entyviot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entyviot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Entyvio

Entyvio sisaldab toimeainena vedolizumabi. Vedolizumab kuulub bioloogiliste ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Kuidas Entyvio toimib

Entyvio toimib, blokeerides haavandilise koliidi, Crohni tõve ja ileoanaalpauna põletiku korral vere valgeliblede pinnal ühte põletikku põhjustavat valku. See vähendab põletikku.

Milleks Entyviot kasutatakse

Entyviot kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste nähtude ja sümptomite raviks:

- mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit;
- mõõdukas kuni raske aktiivne Crohni tõbi;
- mõõdukas kuni raske aktiivne krooniline ileoanaalpauna põletik.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on haigus, mis põhjustab jämesoole põletikku. Haavandilise koliidi raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on haigus, mis põhjustab seedetrakti põletikku. Crohni tõve raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

Ileoanaalpauna põletik

Ileoanaalpauna põletik on haigus, mis on haavandilise koliidi raviks tehtud operatsiooni ajal loodud reservuaari (ileoanaalpauna) seinte põletik. Kui teil on ileoanaalpauna põletik, võidakse esmalt alustada antibiootikumraviga. Kui teie ravivastus antibiootikumidele ei ole piisav, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

2. Mida on vaja teada enne Entyvio ravi saamist

Entyviot ei tohi kasutada

- kui olete vedolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on raske aktiivne infektsioon, nagu tuberkuloos (TB), veremürgistus, raske kõhulahtisus ja oksendamine (gastroenteriit), närvisüsteemi infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entyvio saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Õelge kohe oma arstile või meditsiiniõele ravimi esmakordsel manustamisel, ravikuuri ajal ja annuste vahelisel ajal:

- kui teil tekib nägemise ähmastumine, nägemine kaob või tekib kahelinägemine, kõnehäired, nõrkustunne jalgas või käes, muutused kõnnakus või tasakaaluhäired, püsiv tuimustunne, aistingute vähenemine või kadumine, mäluaotus või segasus. Need kõik võivad olla **tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse**, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid;
- kui teil on **infektsioon** või arvate, et teil on infektsioon - nähtude hulka kuuluvad külmavärinad, külmatus, püsiv köha või kõrge palavik. Teatavad infektsioonid võivad muutuda tõsiseks ja isegi eluohtlikuks, kui neid ei ravita;
- kui teil tekivad **allergilise reaktsiooni või muu infusiooniga seotud reaktsiooni** nähud, nagu vilistav hingamine, hingamisraskused, nõgestõbi, kihelus, turse või pearinglus. Need võivad tekkida infusiooni ajal või järel. Üksikasjalikumad teavet infusiooni ja allergiliste reaktsioonide kohta vt lõigust 4;
- kui kavatsete lasta end **vaktsineerida** või kui teid on hiljuti vaktsineeritud. Entyvio võib mõjutada teie reageerimist vaktsineerimisele;
- kui teil on vähk, õelge seda arstile. Teie arst peab otsustama, kas teile võib Entyviot ikkagi manustada;
- kui te ei tunne end paremini, sest vedolizumabi toime avaldumiseks võib mõnel väga ägeda Crohni tõvega patsiendil kuluda kuni 14 nädalat.

Lapsed ja noorukid

Entyviot ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18 aasta vanustel) andmete puudumise tõttu selle ravimi kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Entyvio

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Entyviot ei tohi manustada koos teiste teie immuunsüsteemi mahasuruvate bioloogiliste ravimitega, sest sellise kasutamise toime ei ole teada.

Teatage oma arstile, kui olete varem kasutanud:

- natalizumabi (hulgiskleroosi ravim) või
- rituksimabi (teatavat tüüpi vähkide ja reumatoidartriidi ravim).

Teie arst otsustab, kas teile võib Entyviot manustada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Entyvio toimed rasedatele ei ole teada. Seetõttu ei ole seda ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal. Teie ja teie arst peate otsustama, kas selle kasulikkus teile ületab selgelt võimaliku riski teile ja teie lapsele.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, on teil soovitatav vältida rasestumist Entyvio kasutamise ajal. Ravi ajal ja vähemalt 4,5 kuud pärast viimast ravi peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Õelge oma arstile, kui te imetate või kavatsete oma last imetada. Entyvio eritub rinnapiima. Ei ole piisavalt andmeid selle kohta, millist toimet võib see avaldada teie lapsele ja rinnapiima tekkele. Imetamise lõpetamise või Entyvioga ravi lõpetamise kohta tuleb teha otsus, arvestades imetamisest saadava kasuga teie lapsele ja ravist saadava kasuga teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vähesed patsiendid on tundnud pärast Entyvio manustamist pearinglust. Pearingluse korral ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Entyviot manustatakse

Kui palju Entyviot teile manustatakse

Ravi Entyvioga toimub haavandilise koliidi, Crohni tõve ja ileoanaalpauna põletiku korral sarnaselt.

Soovitatav annus on 300 mg Entyviot, mis manustatakse järgmiselt (vt tabelit allpool):

Ravi (infusiooni) number	Ravi (infusiooni) aeg
1. ravi	0-nädal
2. ravi	2 nädalat pärast 1. ravi
3. ravi	6 nädalat pärast 1. ravi
Edasised ravid	Iga 8 nädala järel

Teie arst võib otsustada seda raviskeemi muuta olenevalt sellest, kui hästi Entyvio teile toimet avaldab.

- Infusiooni teeb teile teie arst või meditsiiniõde tilguti abil käsivarre ühte veeni (intravenoosne infusioon) ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Teie kahe esimese infusiooni ajal jälgib teie arst või meditsiiniõde teid hoolikalt infusiooni ajal ja ligikaudu 2 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Kõikidel edasistel infusioonidel (pärast 2 esimest) jälgitakse teid infusiooni ajal ja ligikaudu 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Kui te unustate või jätate vahele oma Entyvio infusiooni

Kui unustate oma infusiooni aja või on see vahele jäänud, leppige võimalikult kiiresti kokku uus aeg.

Kui te lõpetate Entyvio kasutamise

Ärge lõpetage Entyvio kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **kohe**, kui te märkate midagi järgnevast:

- allergilised reaktsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st) - sümptomiteks võivad olla: vilistav hingamine või hingamisraskused, nõgestõbi, nahakihelus, turse, iiveldus, valu infusioonikohal, nahapunetus ja
- infektsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st) - sümptomiteks võivad olla: külmavärinad või külmatunne, kõrge palavik või lööve

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **niipea kui võimalik**, kui te märkate midagi järgnevast:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- külmetushaigus
- liigesevalu
- peavalu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- bakter *Clostridium difficile* põhjustatud jämesoolepõletik
- palavik
- hingamisteede infektsioon
- muutused maksa töös, maksaensüümide suurenenud aktiivsus (nähtav vereanalüüsides)
- väsimus
- köha
- gripp
- seljavalu
- kurguvalu
- ninakõrvalkoobaste põletik
- kihelus
- lööve ja punetus
- valu jäseses
- lihaskrambid
- lihaste nõrkus
- kurgupõletik
- kõhugripp
- päraaku infektsioon
- pärakuhaavand
- kõva väljaheide
- kõhu paisumine
- kõhugaasid
- kõrge vererõhk
- torkimis- või kipitustunne
- kõrvetised
- hemorroidid
- kinnine nina
- ekseem
- öine higistamine
- akne (vistrikud)
- pärasoole verejooks
- ebamugavustunne rinnus
- vöötohatis (*herpes zoster*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- karvanääpsude punetus ja valulikkus
- neelu ja suu seeninfektsioon
- tupepõletik
- ähmane nägemine (nägemisteravuse vähenemine)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st)

- järsku tekkiv raskekujuline allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada hingamisraskust, turset, südame löögisageduse kiirenemist, higistamist, vererõhu langust, pearinglust, teadvuse kaotust ja minestust (anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktiline šokk)
- maksapõletik (hepatiit). Hepatiidi nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla maksafunktsiooni testide anomaalia, silmade või naha kollasus (kollatõbi), valu paremal kõhupiirkonnas, verevalum

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingeldust põhjustav kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Entyviot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Entyviot manustab arst või meditsiiniõde ja patsientidel ei tohiks olla vajadust Entyviot säilitada või käsitseda.

Entyvio on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused: kasutada kohe. Kui see ei ole võimalik, tohib manustamiskõlblikuks muudetud ravimit viaalis säilitada kuni 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C. 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses lahjendatud ravimit tohib säilitada kuni 12 tundi toatemperatuuril mitte üle 25 °C või kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C); 24-tunnise külmkapis säilitamise aja jooksul võib seda hoida kuni 12 tundi ka toatemperatuuril 20 °C...25 °C. See 24 tunnine periood võib sisaldada kuni 8 tundi manustamiskõlbliku lahuse hoidmist viaalis temperatuuril 2 °C...8 °C ja kuni 12 tundi lahjendatud lahuse hoidmist infusioonikotis temperatuuril 20 °C...25 °C, infusioonikotti tuleb hoida ülejäänud 24 tunni jooksul külmkapis temperatuuril (2 °C...8 °C). Viaalis hoitud aeg tuleb lahutada ajast, mille jooksul lahust võib hoida infusioonikotis.

Mitte lasta külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus enne manustamist osakesi või värvimuutust (lahus peab olema selge või veiklev, värvitu või helekollane).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entyvio sisaldab

- **Toimeaine** on vedolizumab. Üks viaal sisaldab 300 mg vedolizumabi.
- **Teised koostisosad** on L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, sahharoos ja polüsorbaat 80.

Kuidas Entyvio välja näeb ja pakendi sisu

- Entyvio on valge või valkjas infusioonilahuse kontsentraadi pulber, mida turustatakse kummikorgi ja plastkattega klaasviaalis.
- Igas Entyvio pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 617 7669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

See infoleht on saadaval osalise või täieliku nägemispuudega patsientidele sobivas vormis ja seda võib tellida müügiloa hoidja kohalikult esindajalt.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Lahustamise ja infundeerimise juhised

1. Entyvio lahuse intravenoosseks infusiooniks ettevalmistamiseks kasutage aseptilist tehnikat.
2. Eemaldage viaalilt eemaldatav kate ja pühkige alkoholilapiga. Lahustage vedolizumabi 4,8 ml steriilse süsteveega toatemperatuuril (20 °C...25 °C), kasutades 21-25 G nõela.
3. Sisestage nõel läbi korgi keskosa viaali ja suunake vedelikujuga liigse vahu tekkimise vältimiseks vastu viaali seina.
4. Keerutage viaali ettevaatlikult vähemalt 15 sekundit. Ärge loksutage tugevalt ega keerake alaspidi.
5. Lahustamiseks ja vahu eemaldamiseks laske viaalil kuni 20 minutit seista toatemperatuuril (20 °C...25 °C); selle aja jooksul võib viaali keerutada ja kontrollida lahustuvust. Kui segu ei ole 20 minuti pärast täielikult lahustunud, laske sellel veel 10 minutit lahustuda.
6. Kontrollige manustamiskõlblikku lahust enne lahjendamist visuaalselt osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja veiklev, värvitu või helekollane, ning ilma nähtavate osakesteta. Mitteiseloormuliku värvusega või osakesi sisaldavat manustamiskõlblikku lahust ei tohi manustada.
7. Pärast lahustamist keerake viaal ettevaatlikult 3 korda alaspidi.
8. Kohe pärast seda tõmmake 21-25 G nõelaga süstlaga välja 5 ml (300 mg) lahustatud Entyviot.
9. Lisage 5 ml (300 mg) lahustatud Entyviot 250 ml steriilsele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ja segage infusioonikotti ettevaatlikult (enne Entyvio lisamist ei ole vaja 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust infusioonikotist välja võtta). Ärge lisage valmistatud infusioonilahusele ega intravenoosse infusiooni süsteemi muid ravimeid. Manustage infusioonilahus 30 minuti jooksul.

Manustamiskõlblik infusioonilahus tuleb võimalikult kiiresti ära kasutada.

	Säilitamistingimused	
	Külmkapp (2 °C...8 °C)	20 °C...25 °C
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus viaalis	8 tundi	Mitte säilitada ¹
9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses lahjendatud ravim	24 tundi ^{2,3}	12 tundi ²

¹ Manustamine on lubatud 30 minuti jooksul

² See aeg on lubatud, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus on kohe lahjendatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega ja hoitud vaid infusioonikotis. Aeg, mille jooksul hoiti manustamiskõlblikuks muudetud lahust viaalis, tuleb maha lahutada infusioonikotis lubatud säilitamise ajast.

³ See periood võib olla kuni 12 tundi temperatuuril 20 °C...25 °C.

Mitte lasta külmuda. Mitte säilitada kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja infusioonilahust edasiseks kasutamiseks.

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Entyvio 108 mg süstelahus süstlis vedolizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entyvio kasutamist
3. Kuidas Entyviot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entyviot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Entyvio

Entyvio sisaldab toimeainena vedolizumabi. Vedolizumab kuulub bioloogiliste ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Kuidas Entyvio toimib

Entyvio toimib, blokeerides haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral vere valgeliblede pinnal ühte põletikku põhjustavat valku. See vähendab põletikku.

Milleks Entyviot kasutatakse

Entyviot kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste nähtude ja sümptomite raviks:

- mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit;
- mõõdukas kuni raske aktiivne Crohni tõbi.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on haigus, mis põhjustab jämesoole põletikku. Haavandilise koliidi raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on haigus, mis põhjustab seedetrakti põletikku. Crohni tõve raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

2. Mida on vaja teada enne Entyvio kasutamist

Entyviot ei tohi kasutada

- kui olete vedolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on raske aktiivne infektsioon – nagu tuberkuloos (TB), veremürgistus, raske kõhulahtisus ja oksendamine (gastroenteriit), närvisüsteemi infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entyvio kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Õelge kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele ravimi esmakordsel kasutamisel, ravikuuri ajal ja annuste vahelisel ajal:

- kui teil tekib nägemise ähmastumine, nägemine kaob või tekib kahelinägemine, kõnehäired, nõrkustunne jalgas või käes, muutused kõnnakus või tasakaaluhäired, püsiv tuimustunne, aistingute vähenemine või kadumine, mäluaotus või segasus. Need kõik võivad olla **tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse**, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (**PML**) sümptomid;
- kui teil on **infektsioon** või arvate, et teil on infektsioon – nähtude hulka kuuluvad külmavärinad, külmatunne, püsiv köha või kõrge palavik. Teatavad infektsioonid võivad muutuda tõsiseks ja isegi eluohtlikuks, kui neid ei ravita;
- kui teil tekivad **allergilise reaktsiooni** nähud, nagu vilistav hingamine, hingamisraskused, nõgestõbi, kihelus, turse või pearinglus. Üksikasjalikumad teavet allergiliste reaktsioonide kohta vt lõigust 4;
- kui kavatsete lasta end **vaktsineerida** või kui teid on hiljuti vaktsineeritud. Entyvio võib mõjutada teie reageerimist vaktsineerimisele;
- kui teil on vähk, õelge seda arstile. Teie arst peab otsustama, kas teile võib Entyviot ikkagi manustada;
- kui te ei tunne end paremini, sest vedolizumabi toime avaldumiseks võib mõnel väga ägeda Crohni tõvega patsiendil kuluda kuni 14 nädalat.

Lapsed ja noorukid

Entyviot ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18 aasta vanustel) andmete puudumise tõttu selle ravimi kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Entyvio

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Entyviot ei tohi manustada koos teiste teie immuunsüsteemi mahasuruvate bioloogiliste ravimitega, sest sellise kasutamise toime ei ole teada.

Teatage oma arstile, kui olete varem kasutanud:

- natalizumabi (hulgiskleroosi ravim) või
- rituksimabi (teatavat tüüpi vähkide ja reumatoidartriidi ravim).

Teie arst otsustab, kas teile võib Entyviot manustada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Entyvio toimed rasedatele ei ole teada. Seetõttu ei ole seda ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal. Teie ja teie arst peate otsustama, kas selle kasulikkus teile ületab selgelt võimaliku riski teile ja teie lapsele.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, on teil soovitatav vältida rasestumist Entyvio kasutamise ajal. Ravi ajal ja vähemalt 4,5 kuud pärast viimast ravi peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Öelge oma arstile, kui te imetate või kavatsete oma last imetada. Entyvio eritub rinnapiima. Ei ole piisavalt andmeid selle kohta, millist toimet võib see avaldada teie lapsele ja rinnapiima tekkele. Imetamise lõpetamise või Entyvioga ravi lõpetamise kohta tuleb teha otsus, arvestades imetamisest saadava kasuga teie lapsele ja ravist saadava kasuga teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vähesed patsiendid on tundnud pärast Entyvio manustamist peeringlust. Peeringluse korral ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Entyvio 108 mg süstelahus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Entyviot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile või teie hooldajale tehakse koolitus, kuidas Entyviot nahaaluse süstena teha (subkutaanselt).

Kui palju Entyviot teile manustatakse

Ravi Entyvioga toimub haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral sarnaselt.

Soovitav annus on 108 mg Entyviot manustatuna ühe subkutaanse süstena iga 2 nädala järel.

- Ravi alustamisel manustab arst Entyvio esimesed annused teile tilguti abil käsivarre veeni (intravenoosne infusioon) ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Pärast vähemalt 2 intravenoosset infusiooni, võite hakata Entyviot saama subkutaanselt. Esimene subkutaanne süste tehakse järgneva planeeritud intravenoosse infusiooni asemel ja seejärel iga 2 nädala järel.

Entyvio süstimine

Koolituse järgselt võite subkutaanse süste teha ise või võib teha seda teie hooldaja. Juhised on toodud selle infolehe lõpus.

Kui te unustate või jätate vahele oma Entyvio süsti

Kui unustate oma süsti või on see vahele jäänud, süstige järgmine annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel iga 2 nädala järel.

Kui te lõpetate Entyvio kasutamise

Ärge lõpetage Entyvio kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **kohe**, kui te märkate midagi järgnevast:

- allergilised reaktsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st) – sümptomiteks võivad olla: vilistav hingamine või hingamisraskused, nõgestõbi, nahakihelus, turse, iiveldus, nahapunetus

- infektsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st) – sümptomiteks võivad olla: külmavärinad või külmatunne, kõrge palavik või lööve

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **niipea kui võimalik**, kui te märkate midagi järgnevast:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- külmetushaigus
- liigesevalu
- peavalu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- bakter *Clostridium difficile* põhjustatud jämesoolepõletik
- palavik
- hingamisteede infektsioon
- muutused maksa töös, maksaensüümide suurenenud aktiivsus (nähtav vereanalüüsides)
- väsimus
- köha
- gripp
- seljavalu
- kurguvalu
- ninakõrvalkoobaste põletik
- kihelus
- lööve ja punetus
- valu jäsemes
- lihaskrambid
- lihaste nõrkus
- kurgupõletik
- kõhugripp
- päraaku infektsioon
- pärakuhaavand
- kõva väljaheide
- kõhu paisumine
- kõhugaasid
- kõrge vererõhk
- torkimis- või kipitustunne
- kõrvetised
- hemorroidid
- kinnine nina
- ekseem
- öine higistamine
- akne (vistrikud)
- süstekoha reaktsioonid (sealhulgas valu, turse, punetus või sügelus)
- vöötohatis (*herpes zoster*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- karvanääpsude punetus ja valulikkus
- neelu ja suu seeninfektsioon
- tupepõletik
- ähmane nägemine (nägemisteravuse vähenemine)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st)

- järsku tekkiv raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada hingamisraskust, turset, südame löögisageduse kiirenemist, higistamist, vererõhu langust, pearinglust, teadvuse kaotust ja minestust (anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktiline šokk)
- maksapõletik (hepatiit). Hepatiidi nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla maksafunktsiooni testide anomaalia, silmade või naha kollasus (kollatõbi), valu paremal kõhupiirkonnas, verevalum

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingeldust põhjustav kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Entyviot säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Entyvio on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida süstel/süstlid originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib ühe süstli jätta külmkapist välja toatemperatuurile (kuni 25 °C) valguse eest kaitstult kuni 7. päevaks. Ärge kasutage, kui süstel on külmkapist väljas olnud kauem kui 7 päeva.
- Mitte lasta külmuda. Mitte jätta otsese päikesevalguse kätte.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus enne manustamist osakesi või värvimuutust (peab olema värvitu kuni kollane).
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Entyvio sisaldab

- **Toimeaine** on vedolizumab. Üks süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.
- **Teised koostisosad** on sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Entyvio välja näeb ja pakendi sisu

- Entyvio on värvitu kuni kollane süstelahus, mis on saadaval klaasist süstlis, mis on varustatud nõela ohutusseadmega, mis aktiveerub pärast süste lõpetamist, et pikeneda ja lukustada nõela ümber kaitse. Süstlanõelal on kummist nõelakate, mis on kaetud plastikust kesta ja kummist stopperiga.
- Entyvio on saadaval 1 või 2 süstlit sisaldavates karpides ja 6 (6x1) süstlit sisaldavates mitmikpakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 617 7669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

See infoleht on saadaval osalise või täieliku nägemispuudega patsientidele sobivas vormis ja seda võib tellida müügiloo hoidja kohalikult esindajalt.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

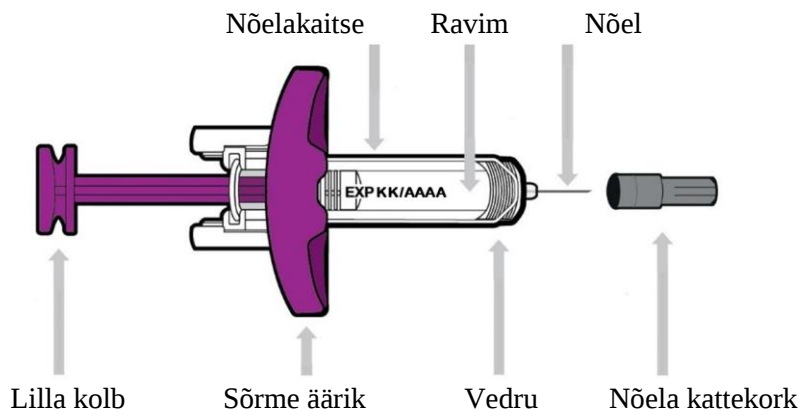
Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutusjuhend

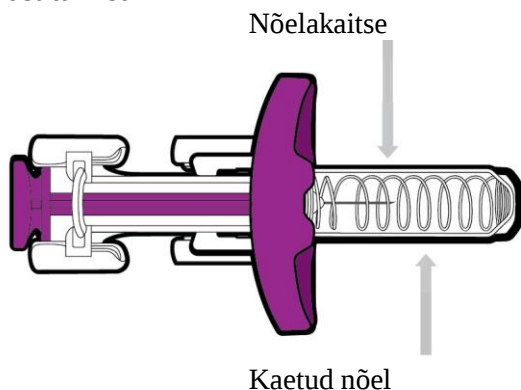
Enne süste tegemist lugege ja järgige hoolikalt kasutusjuhendit. Enne esmakordset kasutamist peab teie arst, meditsiiniõde või apteeker teile näitama, kuidas Entyvio süstlit kasutada.

Teie Entyvio üheannuseline süstel

Enne kasutamist



Peale kasutamist

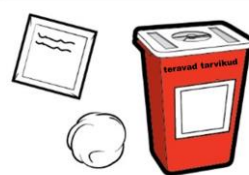


Igal süstlil on nõelakaitse. See katab automaatselt nõela pärast seda, kui kolb on alla vajutatud nii kaugele, kui see läheb, ja siis vabastatud.

1) Asetage süsteks vajaminevad vahendid puhtale tasasele pinnale

- Võtke süstli karp külmkapist välja.
 - Karbi esmakordsel avamisel veenduge, et karp oleks kindlalt suletud. **Ärge** kasutage süstlit/süstleid, kui mis tahes pitser karbil on katki või puudu.
 - Kontrollige karbil olevat kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage, kui karbil olev kõlblikkusaeg on möödunud.
 - Võtke üks süstel karbist välja. Hoidke ülejäänud süstleid karbiga külmkapis.
- Oodake **30 minutit**, et lasta süstlil toatemperatuurini soojeneda.
 - **Ärge** soojendage pen-süstlit mis tahes muul viisil.
 - **Ärge** laske süstlil olla otsese päikesevalguse käes.
 - **Ärge** võtke süstlit oma alusest välja enne, kui olete valmis süstima.

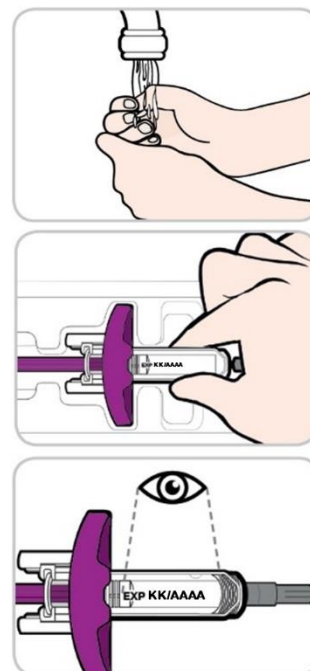
Oodake 30 minutit



- Te vajate veel järgmist:
 - alkoholitampoon
 - vatitups või marli
 - teravate esemete konteiner

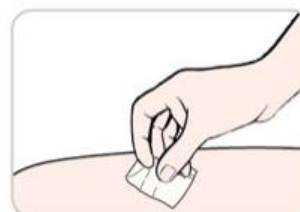
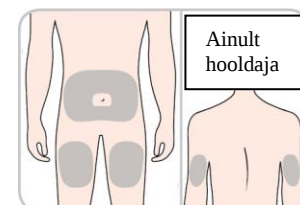
2) Avage pakend ja kontrollige süstlit

- Peske käed.
- Tõmmake aluse tagant paber ära ja tõstke süstel selle korpuse keskosast kinni hoides välja.
 - **Ärge** puudutage ega tõstke süstlit lillast kolvist hoides.
 - **Ärge** eemaldage nõelalt kattekorki enne, kui olete valmis süstima.
- Kontrollige süstlit kahjustuste suhtes.
 - **Ärge** kasutage süstlit, kui mis tahes osa sellest on kahjustatud.
- Kontrollige süstlit olevat kõlblikkusaega.
 - **Ärge** kasutage, kui süstlitil olev kõlblikkusaeg on möödunud.
- Kontrollige ravimilahust. See peab olema värvitu kuni kollane.
 - **Ärge** kasutage süstlit, kui ravimilahus on hägune või kui see sisaldab osakesi.
- Te võite näha süstlis õhumulle. See on normaalne.
 - **Ärge** püüdke süstlist õhumulle eemaldada.
 - **Ärge** raputage.



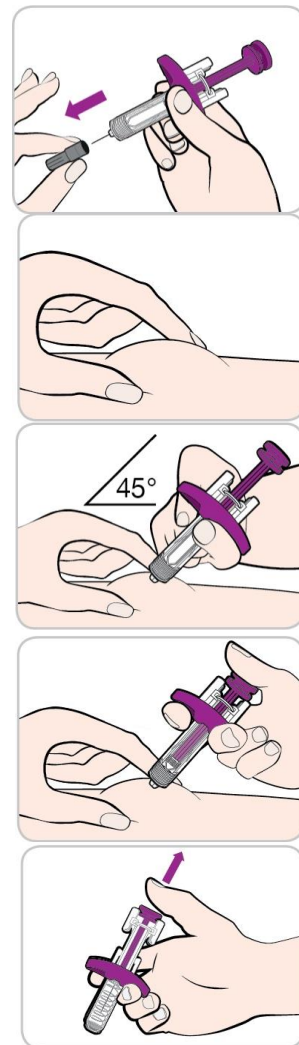
3) Valmistage süstekoht ette

- **Valige süstekoht** oma paljal nahal järgnevast valikust:
 - reite esiosa või
 - kõht, v.a 5 cm naba ümbruses, või
 - õlavarre väliskülg (ainult siis, kui süste teeb hooldaja).
- Kasutage iga süste jaoks uut süstekohta või erinevat piirkonda samas süstekohas.
 - **Ärge** süstige sünnimärkidesse, armidesse ega verevalumitesse või nahka, mis on hell, kõva, punane või kahjustatud.
- Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Laske nahal kuivada.
 - **Ärge** seda piirkonda enne süste tegemist enam uuesti puudutage.



4) Entyvio süstimine

- Tõmmake nõela kattekork otse ära.
 - **Ärge** puudutage ega tõmmake lillast kolvist.
 - Te võite nõela otsas näha vedelikutilka. See on normaalne.
 - **Ärge** puudutage nõela ega pange nõelale kattekorki tagasi.
 - **Ärge** kasutage maha kukkunud süstlit.
 - **Ärge** kasutage süstlit, mille nõel on paindunud või katki.
- Visake kattekork ära.
- Hoidke ühe käega süstlit ja teise käega näpistage süstekoha ümber jäävat nahka.
 - Näpistage nahavolti sõrmede vahel seni, kuni süste on tehtud.
- Sisestage nõel täielikult nahavolti **45-kraadise** nurga all.
- **Vajutage kolb alla nii kaugele, kui see läheb**, et süstida kogu ravim.
 - Hoidke survet kolvil ja tõmmake nõel nahast välja.
- **Võtke oma põial kolvilt**, et nõelakaitse saaks nõela katta.
- Te võite näha süstekohal väikeses koguses verd. Sel juhul vajutage vatitupsuga või marliga süstekohale.



5) Visake kasutatud vahendid ära

- Pange kasutatud süstel kohe pärast kasutamist torkekindlasse konteinerisse, nagu teravate esemete konteiner.
 - Käideldge oma teravate esemete konteinerit vastavalt kohalikele nõuetele.
- Ülejäänud materjali võite visata olmejäätmete hulka.



Pakendi infoleht: teave patsiendile

Entyvio 108 mg süstelahus pen-süstlis vedolizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Entyvio kasutamist
3. Kuidas Entyviot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Entyviot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Entyvio ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Entyvio

Entyvio sisaldab toimeainena vedolizumabi. Vedolizumab kuulub bioloogiliste ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Kuidas Entyvio toimib

Entyvio toimib, blokeerides haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral vere valgeliblede pinnal ühte põletikku põhjustavat valku. See vähendab põletikku.

Milleks Entyviot kasutatakse

Entyviot kasutatakse täiskasvanutel järgmiste haiguste nähtude ja sümptomite raviks:

- mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit;
- mõõdukas kuni raske aktiivne Crohni tõbi.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on haigus, mis põhjustab jämesoole põletikku. Haavandilise koliidi raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on haigus, mis põhjustab seedetrakti põletikku. Crohni tõve raviks kasutatakse teil esmalt teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavat ravivastust või kui te ei talu neid ravimeid, võib arst määrata teile haiguse nähtude ja sümptomite leevendamiseks Entyviot.

2. Mida on vaja teada enne Entyvio kasutamist

Entyviot ei tohi kasutada

- kui olete vedolizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on raske aktiivne infektsioon - nagu tuberkuloos (TB), veremürgistus, raske kõhulahtisus ja oksendamine (gastroenteriit), närvisüsteemi infektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Entyvio kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Öelge kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele ravimi esmakordsel kasutamisel, ravikuuri ajal ja annuste vahelisel ajal:

- kui teil tekib nägemise ähmastumine, nägemine kaob või tekib kahelinägemine, kõnehäired, nõrkustunne jalgas või käes, muutused kõnnakus või tasakaaluhäired, püsiv tuimustunne, aistingute vähenemine või kadumine, mäluaotus või segasus. Need kõik võivad olla **tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse**, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (**PML**) sümptomid;
- kui teil on **infektsioon** või arvate, et teil on infektsioon - nähtude hulka kuuluvad külmavärinad, külmastunne, püsiv köha või kõrge palavik. Teatavad infektsioonid võivad muutuda tõsiseks ja isegi eluohtlikuks, kui neid ei ravita;
- kui teil tekivad **allergilise reaktsiooni** nähud, nagu vilistav hingamine, hingamisraskused, nõgestõbi, kihelus, turse või pearinglus. Üksikasjalikumad teavet allergiliste reaktsioonide kohta vt lõigust 4;
- kui kavatsete lasta end **vaktsineerida** või kui teid on hiljuti vaktsineeritud. Entyvio võib mõjutada teie reageerimist vaktsineerimisele;
- kui teil on vähk, öelge seda arstile. Teie arst peab otsustama, kas teile võib Entyviot ikkagi manustada;
- kui te ei tunne end paremini, sest vedolizumabi toime avaldumiseks võib mõnel väga ägeda Crohni tõvega patsiendil kuluda kuni 14 nädalat.

Lapsed ja noorukid

Entyviot ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (alla 18 aasta vanustel) andmete puudumise tõttu selle ravimi kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Entyvio

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Entyviot ei tohi manustada koos teiste teie immuunsüsteemi mahasuruvate bioloogiliste ravimitega, sest sellise kasutamise toime ei ole teada.

Teatage oma arstile, kui olete varem kasutanud:

- natalizumabi (hulgiskleroosi ravim) või
- rituksimabi (teatavat tüüpi vähkide ja reumatoidartriidi ravim).

Teie arst otsustab, kas teile võib Entyviot manustada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Entyvio toimed rasedatele ei ole teada. Seetõttu ei ole seda ravimit soovitatav kasutada raseduse ajal. Teie ja teie arst peate otsustama, kas selle kasulikkus teile ületab selgelt võimaliku riski teile ja teie lapsele.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, on teil soovitatav vältida rasestumist Entyvio kasutamise ajal. Ravi ajal ja vähemalt 4,5 kuud pärast viimast ravi peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Õelge oma arstile, kui te imetate või kavatsete oma last imetada. Entyvio eritub rinnapiima. Ei ole piisavalt andmeid selle kohta, millist toimet võib see avaldada teie lapsele ja rinnapiima tekkele. Imetamise lõpetamise või Entyvioga ravi lõpetamise kohta tuleb teha otsus, arvestades imetamisest saadava kasuga teie lapsele ja ravist saadava kasuga teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Vähesed patsiendid on tundnud pärast Entyvio manustamist pearinglust. Pearingluse korral ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Entyvio 108 mg süstelahus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Entyviot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile või teie hooldajale tehakse koolitus, kuidas Entyvio nahaaluseid süste teha (subkutaanselt).

Kui palju Entyviot teile manustatakse

Ravi Entyvioga toimub haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral sarnaselt.

Soovitav annus on 108 mg Entyviot manustatuna ühe subkutaanse süstena iga 2 nädala järel.

- Ravi alustamisel manustab arst Entyvio esimesed annused teile tilguti abil käsivarre veeni (intravenoosne infusioon) ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Pärast vähemalt 2 intravenoosset infusiooni, võite hakata Entyviot saama subkutaanselt. Esimene subkutaanne süste tehakse järgneva planeeritud intravenoosse infusiooni asemel ja seejärel iga 2 nädala järel.

Entyvio süstimine

Koolituse järgselt võite subkutaanse süste teha ise või võib teha seda teie hooldaja. Juhised on toodud selle infolehe lõpus.

Kui te unustate või jätate vahele oma Entyvio süsti

Kui unustate oma süsti või on see vahele jäänud, süstige järgmine annus niipea kui võimalik ja seejärel iga 2 nädala järel.

Kui te lõpetate Entyvio kasutamise

Ärge lõpetage Entyvio kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **kohe**, kui te märkate midagi järgnevast:

- allergilised reaktsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st) - sümptomiteks võivad olla: vilistav hingamine või hingamisraskused, nõgestõbi, nahakihelus, turse, iiveldus, nahapunetus
- infektsioonid (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st) - sümptomiteks võivad olla: külmavärinad või külmatunne, kõrge palavik või lööve

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile **niipea kui võimalik**, kui te märkate midagi järgnevast:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- külmetushaigus
- liigesevalu
- peavalu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- kopsupõletik
- bakteri *Clostridium difficile* põhjustatud jämesoolepõletik
- palavik
- hingamisteede infektsioon
- muutused maksa töös, maksaensüümide suurenenud aktiivsus (nähtav vereanalüüsides)
- väsimus
- köha
- gripp
- seljavalu
- kurguvalu
- ninakõrvalkoobaste põletik
- kihelus
- lööve ja punetus
- valu jäses
- lihaskrambid
- lihaste nõrkus
- kurgupõletik
- kõhugripp
- päraku infektsioon
- pärahaavand
- kõva väljaheide
- kõhu paisumine
- kõhugaasid
- kõrge vererõhk
- torkimis- või kipitustunne
- kõrvetised
- hemorroidid
- kinnine nina
- ekseem
- õine higistamine
- akne (vistrikud)
- süstekoha reaktsioonid (sealhulgas valu, turse, punetus või sügelus)
- vöötohatis (*herpes zoster*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- karvanääpsude punetus ja valulikkus
- neelu ja suu seeninfektsioon
- tupepõletik
- ähmane nägemine (nägemisteravuse vähenemine)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st)

- järsku tekkiv raskekujuline allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada hingamisraskust, turset, südame löögisageduse kiirenemist, higistamist, vererõhu langust, pearinglust, teadvuse kaotust ja minestust (anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktiline šokk)
- maksapõletik (hepatiit). Hepatiidi nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla maksafunktsiooni testide anomaalia, silmade või naha kollasus (kollatõbi), valu paremal kõhupiirkonnas, verevalum

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingeldust põhjustav kopsuhaigus (interstitsiaalne kopsuhaigus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Entyviot säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Entyvio on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida pen-süstel/pen-süstlid originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Vajadusel võib ühe pen-süstli jätta külmkapist välja toatemperatuurile (kuni 25 °C) valguse eest kaitstult kuni 7 päevaks. Ärge kasutage, kui pen-süstel on külmkapist väljas olnud kauem kui 7 päeva.
- Mitte lasta külmuda. Mitte jätta otsese päikesevalguse kätte.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus enne manustamist osakesi või värvimuutust (peab olema värvitu kuni kollane).
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Entyvio sisaldab**

- **Toimeaine** on vedolizumab. Üks pen-süstel sisaldab 108 mg vedolizumabi.
- **Teised koostisosad** on sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinvesinikkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Entyvio välja näeb ja pakendi sisu

- Entyvio on värvitu kuni kollane süstelahus, mis on saadaval klaasist pen-süstlis, mis on varustatud automaatse nõelakaitsega, mis ulatub ja lukustub ümber nõela pärast seda, kui seade on süstekohalt eemaldatud.
- Entyvio on saadaval 1 või 2 pen-süstlit sisaldavates karpides ja 6 (6x1) pen-süstlit sisaldavates mitmikpakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
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 B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

See infoleht on saadaval osalise või täieliku nägemispuudega patsientidele sobivas vormis ja seda võib tellida müügiloa hoidja kohalikult esindajalt.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

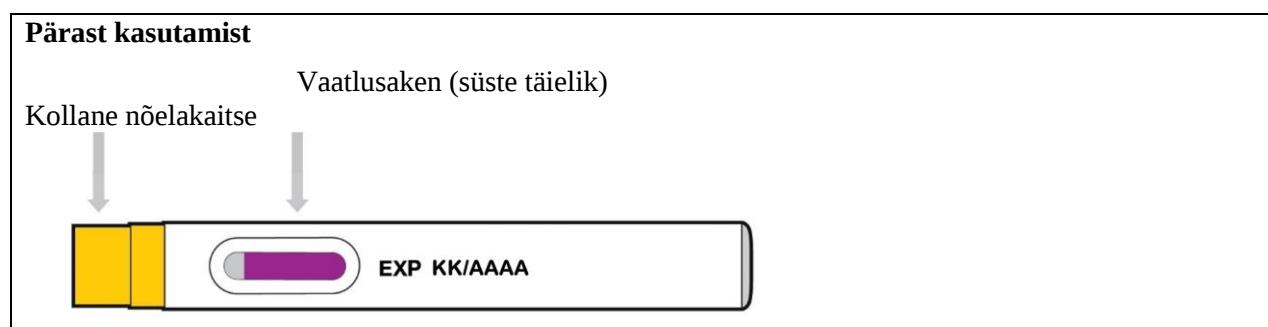
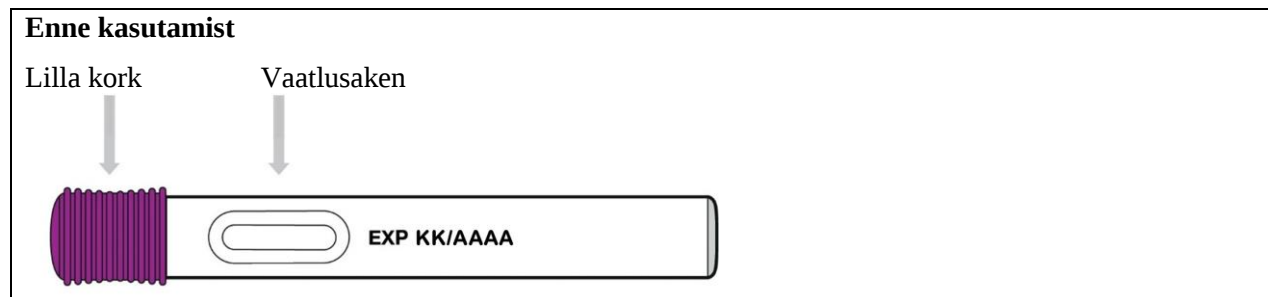
Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutusjuhend

Enne süste tegemist lugege ja järgige hoolikalt kasutusjuhendit. Enne esmakordset kasutamist peab teie arst, meditsiiniõde või apteeker teile näitama, kuidas Entyvio pen-süstlit kasutada.

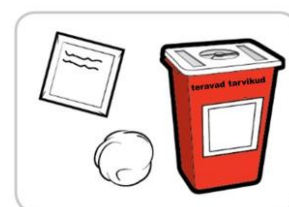
Teie Entyvio üheannuseline pen-süstel



1) Asetage süsteks vajaminevad vahendid puhtale tasasele pinnale

- Võtke pen-süstli karp külmkapist välja.
 - Karbi esmakordsel avamisel veenduge, et karp oleks kindlalt suletud. **Ärge** kasutage pen-süstlit/pen-süstleid, kui mis tahes pitser karbil on katki või puudu.
 - Kontrollige karbil olevat kõlblikkusaega (EXP). **Ärge** kasutage, kui karbil olev kõlblikkusaeg on möödunud.
 - Võtke üks pen-süstel karbist välja. Hoidke ülejäänud pen-süstleid karbiga külmkapis.
- Oodake **30 minutit**, et lasta pen-süstlil toatemperatuurini soojeneda.
 - **Ärge** soojendage pen-süstlit mis tahes muul viisil.
 - **Ärge** laske pen-süstlil olla otsese päikesevalguse käes.
 - **Ärge** võtke pen-süstlit oma alusest välja enne, kui olete valmis süstima.
- Te vajate veel järgmist:
 - alkoholitampoon
 - vatitups või marli
 - teravate esemete konteiner

Oodake 30 minutit



2) Avage pakend ja kontrollige pen-süstlit

- Peske käed.
- Tõmmake aluse tagant paber ära ja tõstke pen-süstel välja.
- Kontrollige pen-süstlit kahjustuste suhtes.
 - **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui mis tahes osa sellest on kahjustatud.
- Kontrollige pen-süstlit olevat kõlblikkusaega.
 - **Ärge** kasutage, kui pen-süstlitil olev kõlblikkusaeg on möödunud.
- Kontrollige ravimilahust. See peab olema värvitu kuni kollane.
 - **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui ravimilahus on hägune või kui see sisaldab osakesi.
- Te võite näha pen-süstlis õhumulle. See on normaalne.
 - **Ärge** raputage.



3) Valmistage süstekoht ette

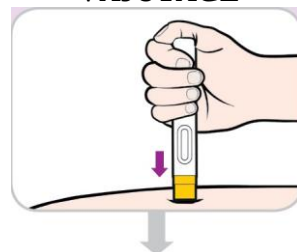
- **Valige süstekoht** oma paljal nahal järgnevast valikust:
 - reite esiosa või
 - kõht, v.a 5 cm naba ümbruses, või
 - õlavarre väliskülge (ainult siis, kui süste teeb hooldaja).
- Kasutage iga süste jaoks uut süstekohta või erinevat piirkonda samas süstekohas.
 - **Ärge** süstige sünnimärkidesse, armidesse ega verevalumitesse või nahka, mis on hell, kõva, punane või kahjustatud.
- Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga. Laske nahal kuivada.
 - **Ärge** seda piirkonda enne süste tegemist enam uuesti puudutage.
- Tõmmake lilla kork otse ära ja visake minema.
 - **Ärge** pange ega suruge pöialt, sõrmi ega kätt kollasele nõelakaitsele.
 - **Ärge** pange pen-süstlile korki tagasi.
 - **Ärge** kasutage maha kukkunud pen-süstlit.



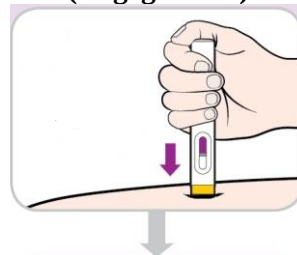
4) Entyvio süstimine

- Hoidke pen-süstlit nii, et te näete vaatlusakent.
- Asetage pen-süstel süstekoha kohale **90-kraadise** nurga all
 - Veenduge, et pen-süstli **kollane ots oleks süstekoha poole**.
 - **Ärge** vajutage alla enne, kui olete valmis süstima.
- Süstimise alustamiseks **vajutage pen-süstel alla nii kaugele, kui see läheb**.
- **Hoidke ja lugege 10-ni, samal ajal vajutades ühtlase survega alla.** See tagab, et süstitakse kogu ravim.
 - Te võite kuulda 2 klõpsatust, ühte süste tegemise alguses ja teist süste tegemise lõpupoole.
- **Veenduge, et vaatlusaken on täidetud lillaga** enne, kui lõpetate vajutamise.
 - Te näete vaatlusaknas väikest halli alla. See on normaalne.
- Tõstke pen-süstel süstekohast üles.
 - Kollane nõelakaitse vajub alla ja lukustub ümber nõela.
 - Kui vaatlusaken ei täitunud täielikult, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Võib juhtuda, et te ei saanud kogu annust.
- Te võite näha süstekohal väikeses koguses verd. Sel juhul vajutage vatitupsuga või marliga süstekohale.

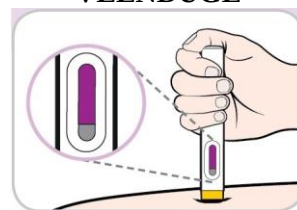
VAJUTAGE



HOIDKE (Lugege 10-ni)



VEENDUGE



5) Visake kasutatud vahendid ära

- Pange kasutatud pen-süstel kohe pärast kasutamist torkekindlasse konteinerisse, nagu teravate esemete konteiner.
 - Käideldge oma teravate esemete konteinerit vastavalt kohalikele nõuetele.
- Ülejäänud materjali võite visata olmejäätmete hulka.



IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet vedolizumabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades maksakahjustuse kohta saadaolevaid andmeid kliinilistes uuringutes, kirjanduses, spontaansetes aruannetes, sealhulgas lühikese aja jooksul esinenud juhtumid, positiivsust kasutamisel eemaldamisel / uuesti kasutamisel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost vedolizumabi ning maksaensüümide suurenenud aktiivsuse ja hepatiidi vahel vähemalt mõistlikult võimalikuks.

Ülitundlikkusreaktsioonid ilmneshid pärast subkutaanselt manustamiselt intravenoossele manustamisele üleminekut kaheksal spontaansel juhul, millest teatati selle hindamisaruande perioodil, ning osana Prantsusmaa riiklikust uuringust vedolizumabi kohta, mille viis läbi piirkondlik ravimiohutuse järelevalve keskus, tuvastati neli asjakohast publikatsiooni. Nende juhtumite puhul teatati kõrvaltoimetest, mis olid seotud ülitundlikkusreaktsioonidega vahetult pärast subkutaansele (SC) ravile vedolizumabiga järgnenud vedolizumabi intravenoosset manustamist. Kuus juhtumit olid tõsised, neist ühel juhul esines anafülaktiline reaktsioon, ja kaks mittetõsised. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldab, et intravenoosse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 toodud hoiatuses ülitundlikkuse kohta tuleb mainida juhtumite esinemist ravimvormi vahetamisel, tugevdamaks olemasolevat hoiatust vajaduse kohta jälgida patsiente ülitundlikkusreaktsioonide esinemise asjus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et vedolizumabi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb muuta järgmiselt.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustel ja soovitusel alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimustel muutmisel alused

Vedolizumabi kohta tehtud teaduslike järeldustel põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et vedolizumabi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.