

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektioampullo sisältää 300 mg vedolitsumabia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 60 mg vedolitsumabia.

Vedolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG₁-vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluissa rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdistä sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja.

Crohnin tauti

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja.

Pussiitti

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista kroonista pussiittia (J-pussin tulehdus, säiliöileiitti) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun heille on tehty proktokolektomia ja IPAA-leikkaus (ileal pouch anal anastomosis, ohutsuolesta rakennettu peräaukkoon yhdistettävä J-pussi) haavaisen paksusuolitulehduksen takia ja kun vaste antibioottihoitoon on ollut riittämätön tai se on hävinnyt.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata haavaisen paksusuolitulehduksen, Crohnin taudin tai pussiitin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa, (ks. kohta 4.4). Potilaille tulee antaa pakkausseloste.

Annostus

Haavainen paksusuolitulehdus

Laskimonsisäisen vedolitsumabin suositusannostus on 300 mg laskimoinfuusiona viikolla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoito on lopetettava, jos hoidosta ei ole havaittu olevan hyötyä viikkoon 10 mennessä (ks. kohta 5.1).

Jotkut potilaat voivat hyötyä annosvälin lyhentämisestä niin, että 300 mg vedolitsumabia annetaan laskimoon joka 4. viikko, jos vaste hoitoon on vähentynyt.

Vedolitsumabihoitoon reagoineiden potilaiden kortikosteroidilääkitystä voidaan vähentää tai se voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Uudelleenhoito

Jos laskimonsisäinen vedolitsumabihoito keskeytetään ja se pitää aloittaa uudelleen, 4 viikon annosväliä voidaan harkita (ks. kohta 5.1). Hoidon keskeytysjakso kliinisissä tutkimuksissa kesti enintään 1 vuoden. Uudelleen aloitetun vedolitsumabihoiton teho palasi ilman haittavaikutuksien tai infuusioreaktioiden lisääntymistä (ks. kohta 4.8).

Crohnin tauti

Laskimoon annettavan vedolitsumabin suositusannostus on 300 mg laskimoinfuusiona viikolla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko.

Crohnin tautia sairastavat potilaat voivat hyötyä laskimoon annettavasta vedolitsumabiannoksesta viikolla 10, jos he eivät ole reagoineet hoitoon (ks. kohta 4.4). Hoitoon reagoineiden potilaiden hoitoa on jatkettava 8 viikon välein viikolta 14 lähtien. Crohnin tautia sairastavien potilaiden hoito pitää lopettaa, jos hoidosta ei ole havaittu olevan hyötyä viikkoon 14 mennessä (ks. kohta 5.1).

Jotkut potilaat voivat hyötyä annosvälin lyhentämisestä niin, että 300 mg laskimoon annettavaa vedolitsumabia annetaan joka 4. viikko, jos vaste hoitoon on heikentynyt.

Vedolitsumabihoitoon reagoineiden potilaiden kortikosteroidilääkitystä voidaan vähentää tai se voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Uudelleenhoito

Jos laskimonsisäinen vedolitsumabihoito keskeytetään ja se pitää aloittaa uudelleen, 4 viikon annosväliä voidaan harkita (ks. kohta 5.1). Hoidon keskeytysjakso kliinisissä tutkimuksissa kesti enintään 1 vuoden. Uudelleen aloitetun vedolitsumabihoiton teho palasi ilman haittavaikutuksien tai infuusioreaktioiden lisääntymistä (ks. kohta 4.8).

Pussiitti

Laskimoon annettavan vedolitsumabin suositusannostus on 300 mg laskimoinfuusiona viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko.

Vedolitsumabihoito pitää aloittaa yhtä aikaa tavanomaisen antibioottihoidon (esim. neljän viikon siprofloksasiinihoito) kanssa (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista pitää harkita, jos näyttöä terapeuttisesta hyödystä ei havaita siihen mennessä, kun vedolitsumabihoitoa on jatkettu 14 viikon ajan.

Uudelleenhoito

Pussiittia sairastavien hoidosta ei ole saatavilla uudelleenhoitoa koskevia tietoja.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei havaittu ikään liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vedolitsumabin käyttöä näiden potilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Vedolitsumabin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Entyvio 300 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos annetaan laskimoon. Se on saatettava käyttökuntoon ja edelleen laimennettava ennen antoa laskimoon.

Entyvio 300 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos annetaan 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Potilaan vointia on seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot, kuten tuberkuloosi, sepsis, sytomegalovirus, listerioosi ja opportunistiset infektiot, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vedolitsumabia annetaan laskimoon sellaisissa terveydenhuollon tiloissa, joissa on valmius akuuttien yliherkkyysreaktioiden (mukaan lukien anafylaksian) hoitoon, jos niitä esiintyy.

Tarkoituksenmukaisten seuranta- ja tukitoimien pitää olla välittömästi käytettävissä annettaessa vedolitsumabia laskimoon. Kaikkia potilaita on tarkkailtava koko infuusion ajan. Kahdella ensimmäisellä infuusiokerralla heitä on myös tarkkailtava akuuttien yliherkkyysreaktioiden oireiden varalta noin 2 tuntia infuusion lopettamisen jälkeen. Kaikilla seuraavilla infuusiokerroilla potilaita on tarkkailtava noin 1 tunti infuusion lopettamisen jälkeen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyysparantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioreaktiot ja yliherkkyysreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu infuusio- ja yliherkkyysreaktioita, joista suurin osa oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysreaktioita raportoitiin myös potilailla, jotka siirtyivät ihon alle annettavasta lääkemuodosta laskimoon annettavaan lääkemuotoon.

Jos potilas saa vaikean infuusioreaktion, anafylaktisen reaktion tai jonkin muun vaikean reaktion, Entyvio-valmisteen anto on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava (esim. adrenaliini ja antihistamiinit) (ks. kohta 4.3).

Jos potilas saa lievän tai keskivaikean infuusioreaktion, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. Kun lievä tai keskivaikea infuusioreaktio on rauhoittunut, infuusiota voidaan jatkaa. Lääkärin on harkittava esihoitoa (esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia) ennen seuraavaa infuusiota, jos potilas on aiemmin saanut lievän tai keskivaikean infuusioreaktion vedolitsumabista, jotta pienennetään näiden riskiä (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Vedolitsumabi on suolistoselektiivinen integriinin estäjä, jolla ei ole havaittu systeemistä immunosuppressiivista vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Lääkäreiden on huomioitava opportunististen infektioiden tai sellaisten infektioiden mahdollisesti suurentunut riski, joita vastaan suolisto toimii suojaasteena (ks. kohta 4.8). Vedolitsumabihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen vaikea infektio, ennen kuin infektio saadaan hallintaan. Lääkärin on harkittava hoidon lopettamista, jos potilas saa vaikean infektion jatkuvan vedolitsumabihoidon aikana. Vedolitsumabin käyttöä on harkittava tarkkaan hoidettaessa potilaita, joilla on hallinnassa oleva krooninen vaikea infektio tai joilla on aiemmin esiintynyt toistuvia vaikeita infektoita. Potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan infektioiden varalta ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen. Vedolitsumabin käyttö on vasta-aiheista aktiivista tuberkuloosia sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3). Ennen vedolitsumabihoidon aloittamista potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta paikallisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan latentti tuberkuloosi, asianmukainen tuberkuloosihoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti ennen vedolitsumabihoidon aloittamista. Jos potilaalla diagnosoidaan tuberkuloosi vedolitsumabihoidon aikana, vedolitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes tuberkuloosi-infektio saadaan hoidettua.

Joidenkin integriinin estäjien ja systeemisten immunosuppressiivisten aineiden käyttöön on liittynyt progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML), joka on harvinainen ja usein fataali JC-viruksen aiheuttama opportunistinen infektio. Sitoutumalla suoliston lymfosyyteissa ilmentyvään $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin vedolitsumabi saa aikaan immunosuppressiivisen vaikutuksen, joka kohdistuu spesifisesti suolistoon. Vaikka terveillä tutkimushenkilöillä ei havaittu systeemistä immunosuppressiivista vaikutusta, ei tiedetä, miten lääkeaine vaikuttaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien potilaiden systeemisen immuunijärjestelmän toimintaan.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava vedolitsumabihoitoa saavien potilaiden tilaa neurologisten merkkien ja oireiden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos tällaisia ilmenee, on harkittava potilaan lähettämistä neurologille. Jos PML:ää epäillään, vedolitsumabihoito on keskeytettävä; jos epäily vahvistetaan, hoito on lopetettava kokonaan.

Maligniteetit

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla on suurentunut maligniteettiriski. Immunomoduloivat lääkevalmisteet voivat suurentaa maligniteettiriskiä (ks. kohta 4.8).

Aiempi ja samanaikainen biologisten valmisteiden käyttö

Vedolitsumabin käytöstä aiemmin natalitsumabia tai rituksimabia saaneiden potilaiden hoidossa ei ole saatavissa kliinisiä tutkimustietoja. On syytä varovaisuuteen, kun vedolitsumabihoitoa harkitaan näille potilaille.

Aiemmin natalitsumabia saaneiden potilaiden on tavallisesti odotettava vähintään 12 viikkoa ennen vedolitsumabihoidon aloittamista, ellei potilaan kliininen tila anna muuhun aihetta.

Vedolitsumabin käytöstä samanaikaisesti biologisten immunosuppressanttien kanssa ei ole saatavissa kliinisiä tutkimustietoja. Siksi vedolitsumabia ei suositella tällaisten potilaiden hoitoon.

Elävät ja suun kautta otettavat rokotteet

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa yksi 750 mg:n annos vedolitsumabia ei heikentänyt tutkimushenkilöiden immuunisuojausta hepatiitti B -virusta vastaan, kun he saivat 3 rokoteannosta rekombinantti-DNA-tekniikalla valmistettua hepatiitti B:n pinta-antigeeniä lihakseen. Vedolitsumabia saaneiden tutkimushenkilöiden serokonversio hidastui, kun he saivat tapettuja taudinaiheuttajia sisältävän kolerarokotteen suun kautta. Ei tiedetä, miten vedolitsumabi vaikuttaa muihin suun tai nenän kautta annettaviin rokotteisiin. Potilaalle on hyvä antaa kaikki nykyisen rokotosohjelman rokotteet ennen vedolitsumabihoidon aloittamista. Vedolitsumabia saaville potilaille voidaan edelleen antaa rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden vedolitsumabia käyttäville potilaille aiheuttamista sekundaarisista infektioartunnoista ei ole tietoja. Influenssarokote annetaan injektiona normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Muita eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa samanaikaisesti vedolitsumabin kanssa vain, jos hyödyt ovat selvästi riskejä suuremmat.

Remission induktio Crohnin taudissa

Remission induktio Crohnin taudissa voi kestää jopa 14 viikkoa joillakin potilailla. Syytä tähän ei täysin tiedetä, ja se liittyy mahdollisesti valmisteen vaikutusmekanismiin. Tämä on otettava huomioon, erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on lähtötilanteessa vaikea aktiivinen tauti ja jotka eivät ole aiemmin saaneet TNF α :n estäjiä (ks. myös kohta 5.1.)

Crohnin tautia sairastaville tehtyjen kliinisten tutkimusten eksploratiiviset alaryhmäanalyysit viittasivat siihen, että vedolitsumabin antaminen potilaille, jotka eivät saa samanaikaista kortikosteroidihoitoa, saattaa indusoida tehottomammin Crohnin taudin remissiota kuin potilailla, jotka jo saavat samanaikaisesti kortikosteroideja (riippumatta immunomoduloivien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä; ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vedolitsumabin samanaikaista käyttöä kortikosteroidien, immunomodulaattorien (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaatti) ja aminosalisylaattien kanssa on tutkittu haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastaville aikuispotilaille tehdyssä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, että tällaisten lääkeaineiden yhteiskäytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta vedolitsumabin farmakokinetiikkaan.

Aikuisille pussiittipotilaille on annettu vedolitsumabia samanaikaisesti antibioottien kanssa (ks. kohta 5.1). Vedolitsumabin farmakokinetiikkaa pussiittipotilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2).

Vedolitsumabin vaikutusta yleensä samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, erityisesti suun kautta annettavia, on käytettävä varoen yhdessä vedolitsumabin kanssa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskauden ehkäisemiseen ja jatkettava sen käyttöä vähintään 18 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja vedolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Pienessä prospektiivisessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien syntymävikojen esiintyvyys oli 7,4 %, kun tarkasteltavana oli 99 haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavaa naista, joita hoidettiin vedolitsumabilla, ja 5,6 %, kun tarkasteltavana oli 76 haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavaa naista, joita hoidettiin muilla biologisilla lääkkeillä (korjattu suhteellinen riski 1,07, 95 %:n luottamusväli: 0,33, 3,52).

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi vedolitsumabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, elleivät hoidon hyödyt ole selvästi suuremmat kuin sekä äitiin että sikiöön kohdistuva mahdollinen riski.

Imetys

Vedolitsumabia on havaittu ihmisen rintamaidossa. Vedolitsumabin vaikutusta rintaruokittavaan imeväiseen ja vaikutuksia maidontuotantoon ei tunneta. Vain maitoa tarkastelleessa imetystutkimuksessa, jossa arvioitiin vedolitsumabipitoisuutta aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien ja vedolitsumabia saavien, imettävien naisten rintamaidossa, vedolitsumabipitoisuus ihmisen rintamaidossa oli noin 0,4–2,2 % aiemmin tehdyissä vedolitsumabitutkimuksissa todetuista, äidin seerumista mitatuista pitoisuuksista. Arvioitu keskimääräinen imeväisen saama vedolitsumabiannos vuorokaudessa oli 0,02 mg/kg/vrk, joka on noin 21 % keskimääräisestä, painon mukaan sopeutetusta äidin annoksesta.

Pohdittaessa vedolitsumabin käyttöä imettävillä naisilla on punnittava hoidon hyötyjä äidille ja mahdollisia imeväiseen kohdistuvia riskejä.

Hedelmällisyys

Vedolitsumabin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Miesten tai naisten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vedolitsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä huimausta on raportoitu esiintyneen pienellä määrällä potilaita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (kuten nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, influenssa ja sinuiitti), päänsärky, pahoinvointi, kuume, uupumus, yskä, nivelkipu.

Vedolitsumabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu myös infuusioreaktioita (joiden oireena on ollut esimerkiksi hengenahdistus, bronkospasmi, nokkosihottuma, kuumat aallot, ihottuma ja verenpaineen nousu ja sykkeen nopeutuminen).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen kaupallisesta käytöstä saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokittain. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nasofaryngiitti
	Yleinen	Keuhkokuume, <i>Clostridium difficile</i> -infektio, bronkiitti, gastroenteriitti, ylähengitystieinfektio, influenssa, sinuiitti, faryngiitti, vyöruusu
	Melko harvinainen	Hengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, suun kandidiaasi
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Parestesia
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus, yskä
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Anaaliabsessi, anaalifissuura, pahoinvointi, dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus, ilmavaivat, peräpukamat, peräsuoliverenvuoto*
Maksa ja sappi	Yleinen	Suurentuneet maksaentsyymit
	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma, kutina, ekseema, eryteema, yöhikoilu, akne
	Melko harvinainen	Follikuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
	Yleinen	Lihaskouristukset, selkäkipu, lihasheikkous, väsymys, raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume, infuusioreaktio (voimattomuus* ja epämiellyttävä tunne rinnassa*), infuusiokohdan reaktio (mukaan lukien infuusiokohdan kipu ja ärsytys)
	Melko harvinainen	Vilunväreet, palelu
*raportoitu EARNEST-pussiittitutkimuksessa		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioreaktiot

Kontrolloiduissa GEMINI 1- ja 2 -tutkimuksissa (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti), 4 % vedolitsumabia laskimoon saaneista potilaista ja 3 % lumepotilaista sai sellaisen haittavaikutuksen, jonka tutkijat määrittivät infuusioreaktioksi (ks. kohta 4.4). Yhdenkään yksittäisen infuusioreaktioksi raportoidun haittavaikutuksen esiintyvyys ei ollut yli 1 %. Suurin osa infuusioreaktioista oli lieviä tai keskivaikeita, ja alle 1 % niistä johti hoidon keskeyttämiseen. Havaitut infuusioreaktiot paranivat yleensä ilman hoitoa tai vähäisellä hoidolla infuusion jälkeen. Useimmat infuusioreaktiot ilmenivät ensimmäisen kahden tunnin aikana. Infuusioreaktion saaneista potilaista vedolitsumabia laskimoon saaneilla potilailla oli enemmän infuusioreaktioita ensimmäisen 2 tunnin aikana kuin lumepotilailla. Useimmat infuusioreaktiot eivät olleet vakavia, ja ne ilmenivät infuusion aikana tai tunnin sisällä infuusion antamisesta.

Yksi vakava infuusioreaktio raportoitiin Crohnin tautia sairastavan potilaan toisella infuusiokerralla (raportoidut oireet olivat hengenahdistus, bronkospasmi, urtikaria, punoitus, ihottuma sekä verenpaineen kohoaminen ja sydämensykkeen nopeutuminen). Infuusioreaktio saatiin hoidettua keskeyttämällä infuusio ja antamalla hydrokortisonia laskimoon ja antihistamiinia. Infuusioreaktiot eivät lisääntyneet, kun potilaat, jotka saivat vedolitsumabia laskimoon viikolla 0 ja viikolla 2 ja sen jälkeen lumevalmistetta, aloittivat laskimonsisäisen vedolitsumabihoidon uudelleen hoitovasteen hävittyä.

Kontrolloidussa EARNEST-tutkimuksessa (pussiitti), jossa annettiin vedolitsumabia laskimoon, raportoitiin yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien infuusioreaktiot, kolmella 51 koehenkilöstä (5,9 %) vedolitsumaboryhmässä ja kahdella 51 koehenkilöstä (3,9 %) lumeryhmässä. Yksittäisiä haittavaikutuksia olivat suun haavaumat, turvotus, ääresiturvotus, epämiellyttävä tunne rinnassa, voimattomuus, akuutti munuaisvaurio, ilmäteiden ahtautuminen ja punoitus. Kaikki raportoidut tapahtumat olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita, minkään niistä ei katsottu olevan vakava eikä mikään niistä johtanut tutkimuksen keskeyttämiseen.

Infektiot

Kontrolloiduissa GEMINI 1- ja 2 -tutkimuksissa (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti), joissa annettiin vedolitsumabia laskimoon, infektioiden esiintyvyys oli 0,85/potilasvuosi vedolitsumabia saaneilla potilailla ja 0,70/potilasvuosi lumehoitoa saaneilla potilailla. Esiintyneet infektiot olivat pääasiassa nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, sinusiitti ja virtsatieinfektio. Useimmat potilaat jatkoivat vedolitsumabihoitoa infektion parannuttua.

Kontrolloiduissa GEMINI 1- ja 2 -tutkimuksissa, joissa annettiin vedolitsumabia laskimoon, vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,07/potilasvuosi vedolitsumabia saaneilla potilailla ja 0,06/potilasvuosi lumehoitoa saaneilla potilailla. Vakavien infektioiden määrä ei merkittävästi suurentunut ajan myötä.

Kontrolloidussa EARNEST-tutkimuksessa (pussiitti), jossa annettiin vedolitsumabia laskimoon, vain yhdellä vedolitsumabiryhmän 51 koehenkilöstä (2,0 %) oli tutkimuksen aikana vakava maha-suolitulehdus (gastroenteriitti). Koehenkilön tilaa tarkkailtiin sairaalassa, hän toipui tapahtumasta ja jatkoi tutkimuksen loppuun asti.

Kontrolloiduissa avoimissa tutkimuksissa (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti) joissa annettiin aikuispotilaille vedolitsumabia laskimoon, raportoitiin vakavia infektiota. Tällaisia olivat mm. tuberkuloosi, sepsis (jotkin fataaleja tapauksia), salmonella sepsis, listeriameningiitti ja sytomegaloviruskoliitti.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin vedolitsumabia laskimoon (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti), infektioiden määrä oli suurempi niillä vedolitsumabia saaneilla potilailla, joiden painoindeksi oli 30 kg/m² ja sen yli kuin potilailla, joiden painoindeksi oli alle 30 kg/m².

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin vedolitsumabia laskimoon (haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli lievästi suurempi niillä vedolitsumabia saaneilla potilailla, jotka olivat aiemmin altistuneet TNF α -estäjähoidolle verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa.

Maligniteetit

Tähän mennessä tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että vedolitsumabihoitoon liittyisi suurentunut maligniteettiriski; maligniteettien määrä oli kuitenkin pieni ja pitkäaikainen altistus rajallinen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annetut enimmäisannokset olivat 10 mg/kg (noin 2,5 kertaa suositeltu annos). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG05

Vaikutusmekanismi

Vedolitsumabi on suolistoselektiivinen immunosuppressiivinen biologinen lääkeaine. Se on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu spesifisesti $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin, joka ilmentyy ensisijaisesti suolistoon kotiutuviin auttaja-T-lymfosyyteissä. Sitoutumalla tiettyjen lymfosyyttien $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin vedolitsumabi estää näiden solujen kiinnittymisen adheesiomolekyyli MAdCAM-1:een (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), mutta ei VCAM-1:een (vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ilmentyy pääasiassa suoliston endoteelisoluissa, ja sillä on tärkeä rooli T-lymfosyyttien kotiutumisessa maha-suolikanavan kudoksiin. Vedolitsumabi ei sitoudu $\alpha_4\beta_1$ - ja $\alpha_E\beta_7$ -integriineihin eikä estä näiden toimintaa.

$\alpha_4\beta_7$ -integriini ilmentyy muisti-T-auttajalymfosyyttien erillisessä alaryhmässä, joka siirtyy ensisijaisesti maha-suolikanavaan ja aiheuttaa haavaiselle paksusuolitulehdukselle ja Crohnin taudille tunnusomaisen tulehduksen. Nämä kumpikin ovat kroonisia, tulehduksellisia immuunivälitteisiä maha-suolikanavan sairauksia. Vedolitsumabi vähentää haavaista paksusuolitulehdusta, Crohnin tautia ja pussiittia sairastavien maha-suolikanavan tulehdusta. Vedolitsumabi estää $\alpha_4\beta_7$ -integriinin ja MAdCAM-1:n interaktion, mikä estää suoleen kotiutuvien muisti-T-auttajalymfosyyttien transmigraation verisuonien endoteelin läpi parenkymikudokseen eläinkokeissa (muilla kädellisillä kuin ihmisillä). Tämä saa aikaan sen, että näiden solujen määrä perifeerisessä verenkierron kolminkertaistuu palautuvasti. Vedolitsumabin hiiriperäinen esimuoto lievitti maha-suolikanavan tulehdusta, kun sitä annettiin koliittia sairastaville valkotöyhtöamariineille haavaisen paksusuolitulehduksen koe-eläinmallissa.

Terveille tutkimushenkilöille, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville annettu vedolitsumabi ei suurentanut neutrofiilien, basofiilien, eosinofiilien, auttaja-B-solujen ja sytotoksisten

T-lymfosyyttien, kaikkien muisti-T-auttajalymfositien, monosyyttien tai luonnollisten tappajasolujen määrää perifeerisessä veressä ja leukosytoosia ei havaittu.

Vedolitsumabi ei vaikuttanut keskushermoston immuunivalvontaan tai tulehdukseen multipeliskleroosin koe-eläinmallina käytetyssä muiden kädellisten kuin ihmisten kokeellisessa autoimmuunienkefalomyeliitissa. Vedolitsumabi ei vaikuttanut antigeenialtistuksen immuunivasteisiin verinahassa ja lihaksessa (ks. kohta 4.4). Terveille vapaaehtoisille annettu vedolitsumabi esti sitä vastoin immuunivasteen maha-suolikanavan antigeenialtistukselle (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Vedolitsumabihoidon aikana voi kehittyä vedolitsumabivasta-aineita, joista useimmat ovat neutraloivia. Vedolitsumabivasta-aineiden muodostumiseen liittyy vedolitsumabin puhdistuman suurentuminen ja kliinisten remissiolukujen pieneneminen.

Tutkittavilla, joilla on vedolitsumabivasta-aineita, on ilmoitettu infuusioreaktioita vedolitsumabi-infuusion jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille laskimoon annetut vedolitsumabiannokset 0,2–10 mg/kg saivat aikaan suoliston immuunivalvonnassa mukana olevien kiertävien lymfositien alayksikköjen $\alpha\beta$ -reseptorien > 95 %:n saturaation.

Vedolitsumabi ei vaikuttanut CD4⁺- ja CD8⁺-solujen liikkumiseen keskushermostoon: ennen vedolitsumabin antoa ja sen annon jälkeen määritetyssä selkäydinnesteen CD4⁺/CD8⁺-suhteessa ei ilmennyt muutosta terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa. Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia eläinkokeiden (muut kädelliset kuin ihmiset) kanssa; niissä ei havaittu keskushermoston immuunivalvontaan kohdistuvia vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Haavainen paksusuolitulehdus

Laskimoon annettavan vedolitsumabin teho ja turvallisuus keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-asteikolla 6–12, endoskooppinen pisteytys ≥ 2) sairastavien aikuisten hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 6 ja viikolla 52 (GEMINI 1). Mukaan otetuilla potilailla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito, kuten kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja/tai TNF α :n estäjä infliksimabi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta). Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta annosteltavien aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomodulaattorien käyttö.

Viikon 6 päätetapahtumien arviointia varten 374 potilasta satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (3:2) saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikolla 0 ja viikolla 2. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen vasteen (Mayo-kokonaisasteikolla ≥ 3 pisteen ja ≥ 30 %:n vähenemä lähtötasosta sekä samanaikaisesti peräsuoliverenvuotoa mittaavalla ala-asteikolla ≥ 1 pisteen vähenemä tai peräsuoliverenvuodon absoluuttinen pistearvo ≤ 1 pistettä) saaneiden potilaiden osuus viikolla 6. Taulukossa 2 on esitetty arvioitujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset.

Taulukko 2. GEMINI 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 6

	Lumevalmiste	i.v. vedolitsumabi
Päätetapahtuma	n = 149	n = 225
Kliininen vaste	26 %	47 %*
Kliininen remissio [§]	5 %	17 % [†]
Limakalvojen paraneminen [¶]	25 %	41 % [‡]

Taulukko 2. GEMINI 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 6

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 149	i.v. vedolitsumabi n = 225
----------------	-------------------------	-------------------------------

*p < 0,0001

†p ≤ 0,001

‡p < 0,05

§Kliininen remissio: Mayo-kokonaisasteikolla ≤ 2 pistettä eikä yksikään yksittäinen arvo > 1 pistettä

¶Limakalvojen paraneminen: Mayo-ala-asteikolla endoskooppiset pisteet ≤ 1 pistettä

Vedolitsumabilla havaittiin olevan suotuisa vaikutus kliiniseen vasteeseen, remissioon ja limakalvojen paranemiseen sekä niiden potilaiden hoidossa, joilla ei ollut aiempaa TNF α -estäjäaltistusta, että niiden potilaiden hoidossa, joilla aiempi TNF α -estäjähoito ei ollut tehonnut.

GEMINI 1 -tutkimuksessa 2 kohorttia sai vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2: kohortti 1:n potilaat satunnaistettiin saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta kaksoissokkouttamalla ja kohortti 2:n potilaat saivat 300 mg vedolitsumabia avoimen menetelmän mukaisesti. Vedolitsumabin tehoa viikolla 52 arvioitiin satunnaistamalla kaksoissokkomenetelmällä (1:1:1) kohorteissa 1 ja 2 olleet 373 potilasta, jotka saivat vedolitsumabihoitoa ja saavuttivat kliinisen vasteen viikolla 6, yhteen seuraavista hoito-ohjelmista viikosta 6 alkaen: 300 mg vedolitsumabia joka 8. viikko, 300 mg vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta joka 4. viikko. Ne potilaat, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen ja jotka olivat saaneet kortikosteroideja, joutuivat aloittamaan kortikosteroidiannoksen vähittäisen pienentämisen viikosta 6 alkaen. Ensijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52. Taulukossa 3 on esitetty arvioitujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset.

Taulukko 3. GEMINI 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 126*	i.v. vedolitsumabi joka 8. viikko n = 122	i.v. vedolitsumabi joka 4. viikko n = 125
Kliininen remissio	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Kestävä kliininen vaste [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Limakalvojen paraneminen	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Kestävä kliininen remissio [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja [¶]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Lumeryhmään kuuluivat myös ne potilaat, jotka saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikolta 6 viikolle 52.

†p < 0,0001

‡p < 0,001

§p < 0,05

¶Kestävä kliininen vaste: kliininen vaste viikoilla 6 ja 52

#Kestävä kliininen remissio: kliininen remissio viikoilla 6 ja 52

¶Kliininen remissio ilman kortikosteroideja: lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneet potilaat, jotka lopettivat kortikosteroidien käytön viikon 6 alussa ja jotka olivat kliinisessä remissiassa viikolla 52. Potilaiden määrät: n = 72/lumevalmiste; n = 70 / vedolitsumabi joka 8. viikko; n = 73 / vedolitsumabi joka 4. viikko

Eksploratiivisissa analyyseissa on lisätietoja tärkeimmistä tutkituista alaryhmistä. Noin kolmanneksella potilaista oli takanaan epäonnistunut TNF α -estäjähoito. Näistä potilaista 37 % vedolitsumabia joka 8. viikko saaneista, 35 % vedolitsumabia joka 4. viikko saaneista ja 5 % lumevalmistetta saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 52. Paranemista havaittiin seuraavissa päätetapahtumissa: kestävä kliininen vaste (47 %, 43 %, 16 %), limakalvojen paraneminen (42 %, 48 %, 8 %), kestävä kliininen remissio (21 %, 13 %, 3 %) ja kliininen remissio ilman kortikosteroideja (23 %, 32 %, 4 %), kun hoidettiin potilaita, joiden aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut ja jotka saivat vedolitsumabia joka 8. viikko, vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta (prosenttilukemat suluissa).

Potilaat, joiden ei havaittu saaneen vastetta viikolla 6, pysyivät tutkimuksessa ja saivat vedolitsumabia joka 4. viikko. Osittaisella Mayo-asteikolla mitattuna suurempi osa vedolitsumabia saaneista potilaista saavutti kliinisen vasteen viikolla 10 ja viikolla 14 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin (vedolitsumabia saaneista 32 % viikolla 10 ja 39 % viikolla 14; lumevalmistetta saaneista 15 % viikolla 10 ja 21 % viikolla 14).

Potilaat, joiden vaste vedolitsumabille hävisi, kun heitä hoidettiin joka 8. viikko, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa vedolitsumabia annettiin joka 4. viikko. Näistä potilaista 25 % saavutti kliinisen remission viikolla 28 ja viikolla 52.

Potilaat, jotka saivat kliinisen vasteen saatuaan vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka sen jälkeen satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta (6–52 viikkoa) ja joilta vaste hävisi, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa annettiin vedolitsumabia joka 4. viikko. Näistä potilaista 45 % saavutti kliinisen remission viikkoon 28 mennessä ja 36 % viikkoon 52 mennessä.

Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa vedolitsumabihoidon hyödyt, jotka arvioitiin osittaisen Mayo-asteikon, kliinisen remission ja kliinisen vasteen avulla, kestivät jopa 196 viikkoa.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen ja yleisesti elämänlaatua mittaavien SF-36- ja EQ-5D-kyselylomakkeiden avulla. Eksploratiivinen analyysi osoitti kliinisesti merkitsevää elämänlaadun paranemista vedolitsumabiryhmissä. Lumeryhmään verrattuna parannukset olivat merkitsevästi suurempia viikolla 6 ja viikolla 52 EQ-5D- ja EQ-5D VAS -pisteissä, kaikissa IBDQ:n ala-asteikoissa (suolisto-oireet, systeeminen toiminta, tunne-elämän toimintakyky, sosiaalinen toimintakyky) ja kaikissa SF-36-mittarin ala-asteikoissa fyysisen osion (PCS) ja psyykkisen osion (MCS) yhteenvedot mukaan lukien.

Crohnin tauti

Laskimoon annettavan vedolitsumabin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä 220–450) sairastavien aikuisten hoidossa arvioitiin 2 tutkimuksessa (GEMINI 2 ja 3). Mukaan otetuilla potilailla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito, kuten kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja/tai TNF α :n estäjät (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta). Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta annosteltavien kortikosteroidien, immunomodulaattorien ja antibioottien käyttö.

GEMINI 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 6 ja viikolla 52. Potilaat (n = 368) satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (3:2) saamaan joko kaksi 300 mg:n annosta vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikolla 0 ja viikolla 2. Kahtena ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission (CDAI-pisteet $\leq$ 150) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 6 ja parantuneen kliinisen vasteen ($\geq$ 100 pisteen alenema lähtötasosta CDAI-pisteissä) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 6 (ks. taulukko 4).

GEMINI 2 -tutkimuksessa oli 2 kohorttia, joissa potilaat saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2: kohortti 1:n potilaat satunnaistettiin saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta kaksoissokkouttamalla ja kohortti 2:n potilaat saivat 300 mg vedolitsumabia avoimen menetelmän mukaisesti. Vedolitsumabin tehoa viikolla 52 arvioitiin satunnaistamalla kaksoissokkumenetelmällä (1:1:1) kohorteissa 1 ja 2 olleet 461 potilasta, jotka saivat vedolitsumabihoitoa ja saavuttivat kliinisen vasteen ($\geq$ 70 pisteen alenema lähtötasosta CDAI-pisteissä) viikolla 6, yhteen seuraavista hoito-ohjelmista viikosta 6 alkaen: 300 mg vedolitsumabia joka 8. viikko, 300 mg vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta joka 4. viikko. Viikolla 6 kliinisen vasteen saaneet potilaat aloittivat kortikosteroidiannoksen vähittäisen pienentämisen. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 (ks. taulukko 5).

GEMINI 3 oli toinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tehoa viikolla 6 ja viikolla 10. Siinä oli mukana potilasalaryhmä, joilla oli vähintään 1 epäonnistunut, tavanomainen hoito ja epäonnistunut TNF α -estäjähoito (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet

primaarivastetta), sekä koko tutkimuspopulaatio. Tämä käsitti myös potilaita, joilla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa. Potilaat (n = 416), joka käsitti noin 75 % TNF α -estäjähoidossa epäonnistuneita, satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (1:1) saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikoilla 0, 2 ja 6. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saaneiden osuus viikolla 6 TNF α -estäjähoidossa epäonnistuneiden alapopulaatiossa. Kuten taulukosta 4 voidaan todeta, eksploraatiiviset analyysit osoittavat kliinisesti merkitseviä tuloksia, vaikka ensisijaista päätetapahtumaa ei saavutettukaan.

Taulukko 4. GEMINI 2- ja 3 -tutkimusten tehoa mittaavat tulokset viikolla 6 ja viikolla 10

Tutkimus		
Päätetapahtuma	Lumevalmiste	i.v. vedolitsumabi
GEMINI 2 -tutkimus		
Kliininen remissio, viikko 6		
Yhteensä	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Parantunut kliininen vaste, viikko 6	26 % (n = 148)	
Yhteensä	23 % (n = 70)	31 % [†] (n = 220)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen	30 % (n = 76)	24 % (n = 105)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa		42 % (n = 109)
Seerumin CRP:n muutos lähtötasosta viikolla 6, mediaani(mikrog/ml)		
Yhteensä [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 -tutkimus		
Kliininen remissio, viikko 6		
Yhteensä [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Kliininen remissio, viikko 10		
Yhteensä	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pysyvä kliininen remissio ^{#¶}		
Yhteensä	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Parantunut kliininen vaste, viikko 6		
Yhteensä [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ei tilastollisesti merkitsevä

[‡]toissijainen päätetapahtuma, jota tarkasteltiin eksploraatiivisena ennalta määritetyn tilastollisen testimenetelmän mukaan

[§]ei tilastollisesti merkitsevä, siksi muita päätetapahtumia ei tutkittu tilastollisesti

[¶]n = 157/lumevalmiste ja n = 158/vedolitsumabi

[#]Pysyvä kliininen remissio: kliininen remissio viikoilla 6 ja 10

Taulukko 5. GEMINI 2 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

	Lumevalmiste n = 153*	i.v. vedolitsumabi joka 8. viikko n = 154	i.v. vedolitsumabi joka 4. viikko n = 154
Kliininen remissio	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Parantunut kliininen vaste	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Kestävä kliininen remissio [¶]	14 %	21 %	16 %

*Lumeryhmässä oli myös ne potilaat, jotka saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikolta 6 viikolle 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kliininen remissio ilman kortikosteroideja: lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneet potilaat, jotka lopettivat kortikosteroidien käytön viikon 6 alussa ja jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 52. Potilaiden määrät: n = 82/lumevalmiste; n = 82 / vedolitsumabi joka 8. viikko; n = 80 / vedolitsumabi joka 4. viikko

[¶]Kestävä kliininen remissio: kliininen remissio ≥ 80 %:ssa tutkimuskäynneistä, viimeinen käynti (viikko 52) mukaan lukien

Eksploraatiivisissa analyysissä tutkittiin vedolitsumabin kanssa samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien ja immunomodulaattorien vaikutusta remission induktioon. Yhdistelmähoito, varsinkin samanaikaisesti annetut kortikosteroidit, näytti indusoivan tehokkaammin remissiota Crohnin taudissa kuin pelkkä vedolitsumabi tai sen kanssa samanaikaisesti annetut immunomodulaattorit, joita käytettäessä remissioasteen ero lumevalmisteeseen oli pienempi. Kliininen remissioaste oli 10 % (ero lumevalmisteeseen 2 %, 95 %:n luottamusväli: -6, 10) GEMINI 2 -tutkimuksessa viikolla 6, kun samanaikaisesti ei annettu kortikosteroideja, kun taas kliininen remissioaste oli 20 % (ero lumevalmisteeseen 14 %, 95 %:n luottamusväli: -1, 29), kun samanaikaisesti annettiin kortikosteroideja. GEMINI 3 -tutkimuksessa vastaavat kliiniset remissioasteet olivat 18 % (ero lumevalmisteeseen 3 %, 95 %:n luottamusväli: -7, 13) viikolla 6 ja 22 % (ero lumevalmisteeseen 8 %, 95 %:n luottamusväli: -3, 19) viikolla 10, kun samanaikaisesti ei annettu kortikosteroideja, kun taas kliiniset remissioasteet olivat 20 % (ero lumevalmisteeseen 11 %, 95 %:n luottamusväli: 2, 20) viikolla 6 ja 35 % (ero lumevalmisteeseen 23 %, 95 %:n luottamusväli: 12, 33) viikolla 10, kun samanaikaisesti annettiin kortikosteroideja. Nämä vaikutukset havaittiin riippumatta siitä, annettiinkö samanaikaisesti myös immunomodulaattoreita.

Eksploraatiivisissa analyysissä on lisätietoja tärkeimmistä tutkituista alaryhmistä.

GEMINI 2 -tutkimuksessa noin puolella potilaista aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut. Näistä potilaista 28 % vedolitsumabia joka 8. viikko saaneista, 27 % vedolitsumabia joka 4. viikko saaneista ja 13 % lumevalmistetta saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 52. Vastaavasti parantuneen kliinisen vasteen saavutti 29 %, 38 %, 21 % ja kliinisen remission ilman kortikosteroideja 24 %, 16 % ja 0 % potilaista.

Potilaat, joiden ei havaittu saaneen vastetta GEMINI 2 -tutkimuksessa viikolla 6, pysyivät tutkimuksessa ja saivat vedolitsumabia joka 4. viikko. Suurempi osa vedolitsumabia saaneista potilaista saavutti parantuneen kliinisen vasteen viikolla 10 ja viikolla 14 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (vedolitsumabia saaneista 16 % viikolla 10 ja 22 % viikolla 14; lumevalmistetta saaneista 7 % viikolla 10 ja 12 % viikolla 14). Hoitoryhmien välillä ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa kliinisessä remissiossa näinä ajankohtina. Analyysit viikolla 52 kliinisessä remissiossa olleista potilaista, jotka eivät olleet saaneet vastetta viikolla 6 mutta jotka saavuttivat sen viikolla 10 tai viikolla 14, viittaavat siihen, että ilman hoitovastetta jääneet Crohnin tautia sairastavat potilaat saattavat hyötyä vedolitsumabiannoksesta viikolla 10.

Potilaat, joiden vaste vedolitsumabille hävisi, kun heitä hoidettiin joka 8. viikko GEMINI 2 -tutkimuksessa, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa vedolitsumabia

annettiin joka 4. viikko. Näistä potilaista 23 % saavutti kliinisen remission viikolla 28 ja 32 % viikolla 52.

Potilaat, jotka saivat kliinisen vasteen saatuaan vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka sitten satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta (6–52 viikkoa) ja joilta vaste hävisi, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa annettiin vedolitsumabia joka 4. viikko. Näistä potilaista 46 % saavutti kliinisen remission viikkoon 28 mennessä ja 41 % viikkoon 52 mennessä.

Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa kliinisen remission ja kliinisen vasteen havaittiin kestävän jopa 196 viikkoa.

GEMINI 2 -tutkimuksen eksploratiivinen analyysi osoitti kliinisesti merkitsevää paranemista joka 4. viikko ja joka 8. viikko vedolitsumabia saaneiden ryhmissä. Lumeryhmään verrattuna parannukset olivat merkitsevästi suurempia EQ-5D- ja EQ-5D VAS -pisteissä, IBDQ:n kokonaispisteissä ja IBDQ:n ala-asteikoissa (suolisto-oireet ja systeeminen toiminta) lähtötilanteesta viikolle 52.

Pussiitti

Laskimoon annettavan vedolitsumabin teho ja turvallisuus kroonista pussiittia sairastavien aikuispotilaiden hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tehoa viikolla 14 ja viikolla 34 (EARNEST). Mukaan otetuille potilaille oli tehty proktokolektomia ja IPAA-leikkaus haavaisen paksusuolitulehduksen takia vähintään vuotta ennen satunnaistamista ja heille oli kehittynyt aktiivinen krooninen pussiitti (antibiooteista riippuvainen (uusiutuva) tai antibioottiresistentti), ja lähtötilanteessa heidän muunnettu mPDAI-pistemääränsä (Pouchitis Disease Activity Index) oli ≥ 5 ja endoskooppinen alapistemäärä ≥ 2 . Kaikki potilaat saivat samanaikaista antibioottihoitoa, joka oli 500 mg siprofloksasiinia kahdesti vuorokaudessa hoidon alusta alkaen viikolle 4 asti. Potilaat saivat lisäkuureja antibiootteja tutkimuksen aikana tarpeen mukaan, myös pussiitin pahenemisvaiheisiin.

Potilaat (n = 102) satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 300 mg vedolitsumabia laskimoon tai lumelääkettä laskimoon viikolla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko aina viikolle 30 asti. Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio (määritelmä mPDAI-pistemäärä < 5 ja mPDAI-kokonaispistemäärän pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtötilanteesta) viikolla 14. Taulukossa 6 esitetään ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset viikolla 14 ja taulukossa 7 esitetään toissijaisten päätetapahtumien tulokset viikolla 34.

Taulukko 6. EARNEST-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 14

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 51	i.v. vedolitsumabi n = 51	Ero Vedolitsumabi- lumevalmiste (95 % lv) [prosenttiyksikköä]
Kliininen remissio*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI-remissio [‡]	9,8 %	35,3 % [§]	25,5 (8,0; 41,4)
Kliininen vaste [¶]	33,3 %	62,7 % [§]	29,4 (8,0; 47,6)

*Kliinisen remission määritelmä: mPDAI-pistemäärä < 5 ja mPDAI-kokonaispistemäärän pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtötilanteesta

[†]p < 0,05

[‡]PDAI-remission määritelmä: PDAI-pistemäärä < 7 ja PDAI-pistemäärän pieneneminen ≥ 3 pisteellä lähtötilanteesta

[¶]Kliinisen vasteen määritelmä: mPDAI-pistemäärän pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtötilanteesta

Taulukko 7. EARNEST-tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 34

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 51	i.v. vedolitsumabi n = 51	Ero Vedolitsumabi- Lumevalmiste (95 % lv) [prosenttiyksikköä]
Kliininen remissio*	17,6 %	35,3 % [†]	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-remissio [‡]	17,6 %	37,3 % [†]	19,6 (1,9; 37,0)
Kliininen vaste [§]	29,4 %	51,0 % [†]	21,6 (1,9; 39,8)

*Kliinisen remission määritelmä: mPDAI-pistemäärä < 5 ja mPDAI-kokonaispistemäärän pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtötilanteesta

[‡] PDAI-remission määritelmä: PDAI-pistemäärä < 7 ja PDAI-pistemäärän pieneneminen ≥ 3 pisteellä lähtötilanteesta

[§] Kliinisen vasteen määritelmä: mPDAI-pistemäärän pieneneminen ≥ 2 pisteellä lähtötilanteesta

Noin kaksi kolmasosaa potilaista oli saanut aiemmin (haavaisen paksusuolitulehduksen tai pussiitin takia) TNF α -estäjähoitoa (33 vedolitsumabi ja 31 lumehoitoryhmässä). Näistä potilaista 33,3 % vedolitsumabiryhmässä ja 9,7 % lumeryhmässä saavutti kliinisen remission viikolla 14.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset vedolitsumabin käytöstä haavaisen paksusuolitulehduksen, Crohnin taudin ja pussiitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vedolitsumabin yhden ja usean annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu terveille tutkimushenkilöille ja keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville tehdyissä tutkimuksissa. Vedolitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pussiittia sairastaville potilaille tehdyissä tutkimuksissa mutta sen odotetaan olevan samankaltaista kuin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Kun potilaille annettiin 300 mg vedolitsumabia 30 minuutin laskimoinfuusiona viikolla 0 ja viikolla 2, lääkeaineen keskimääräinen minimipitoisuus seerumissa viikolla 6 oli 27,9 mikrog/ml (SD $\pm$ 15,51) haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla ja 26,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 17,45) Crohnin tautia sairastavilla. Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin laskimoon annettavaa vedolitsumabia, potilaat saivat viikosta 6 alkaen 300 mg vedolitsumabia laskimoon joka 8. tai joka 4. viikko. Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla lääkeaineen keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa oli 11,2 mikrog/ml (SD $\pm$ 7,24), kun vedolitsumabia annettiin joka kahdeksas viikko, ja 38,3 mikrog/ml (SD $\pm$ 24,43), kun vedolitsumabia annettiin joka neljäs viikko. Crohnin tautia sairastavilla potilailla lääkeaineen keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa oli 13,0 mikrog/ml (SD $\pm$ 9,08), kun vedolitsumabia annettiin joka kahdeksas viikko, ja 34,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 22,55), kun vedolitsumabia annettiin joka neljäs viikko.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että vedolitsumabin jakautumistilavuus on noin 5 litraa. Vedolitsumabin sitoutumista plasman proteiineihin ei ole arvioitu. Vedolitsumabi on lääkkeenä käytettävä monoklonaalinen vasta-aine, eikä sen odoteta sitoutuvan plasman proteiineihin.

Vedolitsumabi ei läpäise veri-aivoestettä laskimonsisäisen annon jälkeen. Laskimoon annettu 450 mg:n vedolitsumabiannos ei näkynyt terveiden tutkimushenkilöiden aivo-selkäydinnesteessä.

Eliminaatio

Laskimoon ja ihon alle tapahtuvaan antoon liittyviin tietoihin perustuvat populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että vedolitsumabin puhdistuma on noin 0,162 l/vrk (lineaarisen eliminaation kautta) ja puoliintumisaika seerumissa 26 vuorokautta. Vedolitsumabin tarkkaa eliminaatioreittiä ei tunneta. Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, että vaikka pieni albumiinipitoisuus, suurempi paino ja aiempi TNF-hoito voivat suurentaa vedolitsumabin puhdistumaa, näiden vaikutusten suuruutta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Lineaarisuus

Vedolitsumabin farmakokinetiikka on lineaarista, kun pitoisuudet seerumissa ovat yli 1 mikrog/ml.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä ei vaikuta haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville potilaille annetun vedolitsumabin puhdistumaan. Iän ei odoteta vaikuttavan vedolitsumabin puhdistumaan pussiittia sairastavilla potilailla. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia vedolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole muodollisesti tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Vedolitsumabin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaisissa eläinkokeissa, koska monoklonaalisille vasta-aineille farmakologisesti reagoivia koe-eläinmalleja ei ole. Farmakologisesti reagoivalle lajille (jaavanmakaki) tehdyissä 13 ja 26 viikon toksisuustutkimuksissa ei havaittu hyperplasiaa tai systeemistä immunomodulaatiota, jotka voitaisiin yhdistää onkogeneesiin. Vedolitsumabin ei myöskään havaittu vaikuttavan $\alpha_4\beta_7$ -integriniä ilmentävän ihmisen kasvainsolulinjan in vitro jakautumisnopeuteen tai sytotoksisuuteen.

Vedolitsumabille ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia eläintutkimuksia. Jaavanmakakeille tehtyjen toistuvan annoksen toksisuustutkimusten vaikutuksista urosten sukuelimiin ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Koska vedolitsumabi ei sitoudu urosapinoiden tai miesten lisääntymiskudokseen ja koska β_7 -integriniin suhteen poistogeenisten uroshiirien hedelmällisyys pysyi muuttumattomana, vedolitsumabin ei odoteta vaikuttavan miesten hedelmällisyyteen.

Vedolitsumabin antaminen tiineille jaavanmakakeille lähes koko tiineyden ajan ei vaikuttanut teratogeenisuuteen tai pre- tai postnataaliseen kehitykseen poikasten 6 kuukauden ikään asti. Rintamaidossa havaittiin pieniä määriä vedolitsumabia (< 300 mikrog/l) 28 päivää synnytyksen jälkeen kolmella jaavanmakakilla 11:sta, jotka saivat vedolitsumabia 100 mg/kg joka toinen viikko. Vedolitsumabia ei havaittu eläimillä, jotka saivat sitä 10 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridi
L-arginiinihydrokloridi
Sakkarosi
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on osoitettu säilyvän injektiopullossa käyttökelpoisena 8 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän infuusiopussissa käyttökelpoisena 12 tunnin ajan 20 °C–25 °C:een lämpötilassa tai 24 tunnin ajan 2 °C–8 °C:een lämpötilassa.

Injektiopullossa olevan vedolitsumabiliuoksen ja infuusiopussissa olevan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä laimennetun liuoksen yhteenlasketun säilyvyyden käyttökelpoisena on osoitettu olevan käytön aikana yhteensä 12 tuntia 20 °C–25 °C:een lämpötilassa tai 24 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa. 24 tunnin säilytysjakso voi pitää sisällään käyttökuntoon saatetun liuoksen säilytyksen korkeintaan 8 tunnin ajan injektiopullossa 2 °C–8 °C:een lämpötilassa ja laimennetun liuoksen säilytyksen korkeintaan 12 tunnin ajan infuusiopussissa 20 °C–25 °C:een lämpötilassa, mutta infuusiopussi on tällöin säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) 24 tunnin jakson loppuajan.

Injektiopullossa oleva käyttökuntoon saatettu liuos tai infuusiopussissa oleva laimennettu liuos ei saa jäätyä.

	Säilytys	
	Jääkaapissa (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa	8 tuntia	Ei saa säilyttää ¹
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä laimennettu liuos	24 tuntia ^{2,3}	12 tuntia ²

¹Käyttökuntoon saattaminen saa viedä enintään 30 min

²Aika perustuu oletukseen, että käyttökuntoon saatettu liuos laimennetaan välittömästi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ja sitä säilytetään vain infuusiopussissa. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta on ensin säilytetty injektiopullossa, säilytyksen kesto injektiopullossa on vähennettävä infuusiopussissa tapahtuvan säilytyksen sallitusta kokonaiskestoajasta.

³ Tämä aika voi pitää sisällään enintään 12 tunnin säilytyksen 20 °C–25 °C:een lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tyyppin I lasisessa injektiopullossa (20 ml), jossa on kumitulppa ja muovikorkin suojaama alumiinikansi.

Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamista ja infuusiota varten

1. Käytä aseptista tekniikkaa, kun valmistat Entyvio-infuusioliuoksen laskimoinfuusiota varten.

2. Poista repäisykorkki injektiopullosta ja pyyhi tulppa alkoholipyyhkeellä. Saata vedolitsumabi käyttövalmiiksi huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) lisäämällä 4,8 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskulla, jossa on 21–25 G:n neula.
3. Työnnä neula injektiopulloon tulpan keskikohdan läpi ja suuntaa neste injektiopullon seinämään vaahdonmuodostumisen estämiseksi.
4. Pyöritä injektiopulloa varovasti vähintään 15 sekunnin ajan. Älä ravista voimakkaasti tai kääntelee ylösalaisin.
5. Anna injektiopullon seistä 20 minuuttia huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) niin, että kuiva-aine liukenee kokonaan ja mahdollinen vaahdo laskeutuu. Tänä aikana injektiopulloa voidaan pyöritellä ja tarkistaa liukeneminen. Jos kuiva-aine ei ole kokonaan liennut 20 minuutissa, odota vielä 10 minuuttia.
6. Tarkista käyttövalmiiksi saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen laimentamista. Liuoksen on oltava kirkasta tai opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää, eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Poikkeavan väristä tai hiukkasia sisältävää käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa käyttää.
7. Kun kuiva-aine on liennut, käännä pullo varovasti ylösalaisin 3 kertaa.
8. Vedä heti 5 ml (300 mg) käyttövalmiiksi saatettua Entyvio-liuosta ruiskuun, jossa on 21–25 G:n neula.
9. Lisää tämä 5 ml (300 mg) käyttövalmiiksi saatettua Entyvio-liuosta 250 ml:aan steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja sekoita infuusiopussia varovasti (infuusiopussista ei tarvitse vetää pois 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ennen Entyvio-liuoksen lisäämistä). Älä lisää käyttövalmiiseen infuusioliuokseen tai infuusiojärjestelmään mitään muita lääkevalmisteita. Anna infuusioliuos 30 minuutin aikana (ks. kohta 4.2).

Kun infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi, se on käytettävä mahdollisimman nopeasti.

Älä säilytä jäljelle jäävää käyttökuntoon saatettua liuosta tai infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

Injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska
medinfo@EMA@takeda.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 toukokuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

Jokainen 0,68 ml:n esitötetty ruisku sisältää 108 mg vedolitsumabia.

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä

Jokainen 0,68 ml:n esitötetty kynä sisältää 108 mg vedolitsumabia.

Vedolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG₁-vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluissa rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Väritön tai keltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Haavainen paksusuolitulehdus

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja.

Crohnin tauti

Entyvio on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon silloin, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai tuumorinekroositekijä-alfan (TNF α) estäjään on ollut riittämätön tai se on hävinnyt tai kun potilas ei ole sietänyt näitä hoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata haavaisen paksusuolitulehduksen tai Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa, (ks. kohta 4.4). Potilaille tulee antaa pakkausseloste.

Annostus

Haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti

Ihon alle annettavan vedolitsumabin suositusannos ylläpito-hoidossa on 108 mg ihonalaisena injektiona kerran 2 viikossa, vähintään 2 laskimoon annetun infuusion jälkeen. Ensimmäinen ihonalainen injektio

annetaan hoitosuunnitelman mukaisesti seuraavan laskimoinfuusion antoajankohtana, ja seuraavat sen jälkeen 2 viikon välein.

Katso laskimoinfuusioiden antoaikataulu Entyvio 300 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos -valmisteen valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Riittämättömien tietojen pohjalta ei pystytä määrittelemään, hyötyisivätkö potilaat, joiden vaste heikkenee ihon alle annettavalla vedolitsumabilla toteutettavan ylläpito-hoidon aikana, valmisteen antamisesta useammin.

Potilaiden siirtymistä ihonalaisen vedolitsumabin käytöstä laskimonsisäisen vedolitsumabin käyttöön ylläpito-hoidon aikana ei ole olemassa tietoja.

Vedolitsumabihoitoon reagoineiden potilaiden kortikosteroidilääkitystä voidaan vähentää tai se voidaan lopettaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Uudelleenhoito ja ottamatta jääneet annokset

Jos ihon alle annettavalla vedolitsumabilla toteutettava hoito keskeytetään tai jos potilaalta jää ottamatta hoito-ohjelman mukainen annos / mukaisia annoksia ihon alle annettavaa vedolitsumabia, potilasta pitää neuvoa ottamaan seuraava ihonalainen annos mahdollisimman pian ja seuraavat 2 viikon välein sen jälkeen. Hoidon keskeytysjakso kliinisissä tutkimuksissa kesti enintään 46 viikkoa ilman haittavaikutuksien tai injektiokohdan reaktioiden lisääntymistä, kun hoito ihon alle annettavalla vedolitsumabilla aloitettiin uudelleen (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei havaittu ikään liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vedolitsumabin käyttöä näiden potilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Vedolitsumabin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Entyvio-injektioneste, liuos (esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä) on tarkoitettu vain ihonalaista injektioita varten.

Kun oikea ihonalaisten injektioiden antotekniikka on opetettu, potilas tai hänen hoidostaan huolehtiva henkilö voi pistää vedolitsumabia ihon alle, jos se lääkärin mielestä on tarkoituksenmukaista. Perusteelliset ohjeet valmisteen ottamisesta käyttämällä esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää on esitetty kummankin valmisteen pakkausselosteessa.

Katso valmistelua ja käsittelyä koskevat lisäohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot, kuten tuberkuloosi, sepsis, sytomegalovirus, listerioosi ja opportunistiset infektiot, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyyssreaktiot

Kliinisisä tutkimuksissa on raportoitu yliherkkyyssreaktioita, joista suurin osa oli vakavuudeltaan lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.8).

Jos potilas saa anafylaktisen reaktion tai jonkin muun vaikean reaktion, vedolitsumabin anto on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.3).

Infektiot

Vedolitsumabi on suolistoselektiivinen integriinin estäjä, jolla ei ole havaittu systeemistä immunosuppressiivista vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Lääkäreiden on huomioitava opportunististen infektioiden tai sellaisten infektioiden mahdollisesti suurentunut riski, joita vastaan suolisto toimii suojaesteenä (ks. kohta 4.8). Hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen vaikea infektio, ennen kuin infektio saadaan hallintaan. Lääkärin on harkittava hoidon lopettamista, jos potilas saa vaikean infektion jatkuvan vedolitsumabihoidon aikana. Vedolitsumabin käyttöä on harkittava tarkkaan hoidettaessa potilaita, joilla on hallinnassa oleva krooninen vaikea infektio tai joilla on aiemmin esiintynyt toistuvia vaikeita infektoita. Potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan infektioiden varalta ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen.

Vedolitsumabin käyttö on vasta-aiheista aktiivista tuberkuloosia sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3). Ennen vedolitsumabihoidon aloittamista potilaat on seulottava tuberkuloosin varalta paikallisen käytännön mukaisesti. Jos potilaalla diagnosoidaan latentti tuberkuloosi, asianmukainen tuberkuloosihoito on aloitettava paikallisten suositusten mukaisesti ennen vedolitsumabihoidon aloittamista. Jos potilaalla diagnosoidaan tuberkuloosi vedolitsumabihoidon aikana, vedolitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes tuberkuloosi-infektio saadaan hoidettua.

Joidenkin integriinin estäjien ja systeemisten immunosuppressiivisten aineiden käyttöön on liittynyt progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML), joka on harvinainen ja usein fataali JC-viruksen aiheuttama opportunistinen infektio. Sitoutumalla suoliston lymfosyyteissa ilmentyvään $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin vedolitsumabi saa aikaan immunosuppressiivisen vaikutuksen, joka kohdistuu spesifisesti suolistoon. Vaikka terveillä tutkimushenkilöillä ei havaittu systeemistä immunosuppressiivista vaikutusta, ei tiedetä, miten lääkeaine vaikuttaa tulehduksellista suolistosairautta sairastavien potilaiden systeemisen immuunijärjestelmän toimintaan.

Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava vedolitsumabihoitoa saavien potilaiden tilaa neurologisten merkkien ja oireiden ilmaantumisen tai pahenemisen varalta. Jos tällaisia ilmenee, on harkittava potilaan lähettämistä neurologille. Jos PML:ää epäillään, vedolitsumabihoito on keskeytettävä; jos epäily vahvistetaan, hoito on lopetettava kokonaan.

Maligniteetit

Haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavilla potilailla on suurentunut maligniteettiriski. Immunomoduloivat lääkevalmisteet voivat suurentaa maligniteettiriskiä (ks. kohta 4.8).

Aiempi ja samanaikainen biologisten valmisteiden käyttö

Vedolitsumabin käytöstä aiemmin natalitsumabia tai rituksimabia saaneiden potilaiden hoidossa ei ole saatavissa kliinisiä tutkimustietoja. On syytä varovaisuuteen, kun vedolitsumabihoitoa harkitaan näille potilaille.

Aiemmin natalitsumabia saaneiden potilaiden on tavallisesti odotettava vähintään 12 viikkoa ennen vedolitsumabihoidon aloittamista, ellei potilaan kliininen tila anna muuhun aihetta.

Vedolitsumabin käytöstä samanaikaisesti biologisten immunosuppressanttien kanssa ei ole saatavissa kliinisiä tutkimustietoja. Siksi vedolitsumabia ei suositella tällaisten potilaiden hoitoon.

Elävät ja suun kautta otettavat rokotteet

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa yksi 750 mg:n annos vedolitsumabia ei heikentänyt tutkimushenkilöiden immuunisuojausta hepatiitti B -virusta vastaan, kun he saivat 3 rokoteannosta rekombinantti-DNA-tekniikalla valmistettua hepatiitti B:n pinta-antigeeniä lihakseen. Vedolitsumabia saaneiden tutkimushenkilöiden serokonversio hidastui, kun he saivat tapettuja taudinaiheuttajia sisältävän kolerarokotteen suun kautta. Ei tiedetä, miten vedolitsumabi vaikuttaa muihin suun tai nenän kautta annettaviin rokotteisiin. Potilaalle on hyvä antaa kaikki nykyisen rokotusohjelman rokotteet ennen vedolitsumabihoidon aloittamista. Vedolitsumabia saaville potilaille voidaan edelleen antaa rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden vedolitsumabia käyttäville potilaille aiheuttamista sekundaarisista infektio- tai tartunnoista ei ole tietoja. Influenssarokote annetaan injektiona normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Muita eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa samanaikaisesti vedolitsumabin kanssa vain, jos hyödyt ovat selvästi riskejä suuremmat.

Remission induktio Crohnin taudissa

Remission induktio Crohnin taudissa voi kestää jopa 14 viikkoa joillakin potilailla. Syytä tähän ei täysin tiedetä, ja se liittyy mahdollisesti valmisteiden vaikutusmekanismiin. Tämä on otettava huomioon, erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on lähtötilanteessa vaikea aktiivinen tauti ja jotka eivät ole aiemmin saaneet TNF α :n estäjiä (ks. myös kohta 5.1).

Crohnin tautia sairastaville tehtyjen kliinisten tutkimusten eksploratiiviset alaryhmäanalyysit viittasivat siihen, että vedolitsumabin antaminen potilaille, jotka eivät saa samanaikaista kortikosteroidihoitoa, saattaa indusoida tehottomammin Crohnin taudin remissiota kuin potilailla, jotka jo saavat samanaikaisesti kortikosteroideja (riippumatta immunomoduloivien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä; ks. kohta 5.1).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Vedolitsumabin samanaikaista käyttöä kortikosteroidien, immunomodulaattorien (atsatiopriini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaatti) ja aminosalisylaattien kanssa on tutkittu haavaista paksusuolitulehdistusta ja Crohnin tautia sairastaville aikuispotilaille tehdyssä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, että tällaisten lääkeaineiden yhteiskäytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta vedolitsumabin farmakokinetiikkaan. Vedolitsumabin vaikutusta yleensä samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, erityisesti suun kautta annettavia, on käytettävä varoen yhdessä vedolitsumabin kanssa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskauden ehkäisemiseen ja jatkettava sen käyttöä vähintään 18 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja vedolitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Pienessä prospektiivisessa havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien syntymävikojen esiintyvyys oli 7,4 %, kun tarkasteltavana oli 99 haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavaa naista, joita hoidettiin vedolitsumabilla, ja 5,6 %, kun tarkasteltavana oli 76 haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavaa naista, joita hoidettiin muilla biologisilla lääkkeillä (korjattu suhteellinen riski 1,07, 95 %:n luottamusväli: 0,33, 3,52).

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi vedolitsumabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, elleivät hoidon hyödyt ole selvästi suuremmat kuin sekä äitiin että sikiöön kohdistuva mahdollinen riski.

Imetys

Vedolitsumabia on havaittu ihmisen rintamaidossa. Vedolitsumabin vaikutusta rintaruokittavaan imeväiseen ja vaikutuksia maidontuotantoon ei tunneta. Vain maitoa tarkastelleessa imetystutkimuksessa, jossa arvioitiin vedolitsumabipitoisuutta aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastavien ja vedolitsumabia saavien, imettävien naisten rintamaidossa, vedolitsumabipitoisuus ihmisen rintamaidossa oli noin 0,4–2,2 % aiemmin tehdyissä vedolitsumabitutkimuksissa todetuista, äidin seerumista mitatuista pitoisuuksista. Arvioitu keskimääräinen imeväisen saama vedolitsumabiannos vuorokaudessa oli 0,02 mg/kg/vrk, joka on noin 21 % keskimääräisestä, painon mukaan sopeutetusta äidin annoksesta.

Pohdittaessa vedolitsumabin käyttöä imettävillä naisilla on punnittava hoidon hyötyjä äidille ja mahdollisia imeväiseen kohdistuvia riskejä.

Hedelmällisyys

Vedolitsumabin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavissa tietoja. Miesten tai naisten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vedolitsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä huimausta on raportoitu esiintyneen pienellä määrällä potilaita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat infektiot (kuten nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, bronkiitti, influenssa ja sinuiitti), päänsärky, pahoinvointi, kuume, uupumus, yskä, nivelkipu.

Turvallisuusprofiilissa ja haittavaikutuksissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja vedolitsumabia ihon alle saaneilla potilailla verrattuna niiden kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiiliin, joissa käytettiin laskimoon annettua vedolitsumabia. Poikkeuksena tähän olivat injektiokohdan reaktiot (käytettäessä annostelua ihon alle).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutustaulukko perustuu kliinisistä tutkimuksista ja valmisteiden kaupallisesta käytöstä saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokittain. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyysluokkien mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nasofaryngiitti
	Yleinen	Keuhkokuume, <i>Clostridium difficile</i> -infektio, bronkiitti, gastroenteriitti, ylähengitystieinfektio, influenssa, sinuiitti, faryngiitti, vyöruusu
	Melko harvinainen	Hengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi, suun kandidiaasi
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Parestesia
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus, yskä
	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Anaaliabsessi, anaalifissuura, pahoinvointi, dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus, ilmavaivat, peräpukamat
Maksa ja sappi	Yleinen	Suurentuneet maksaentsyymit
	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, kutina, ekseema, eryteema, yöhikoilu, akne
	Melko harvinainen	Follikuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
	Yleinen	Lihaskouristukset, selkäkipu, lihasheikkous, väsymys, raajakipu

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume, infuusiokohdan reaktio (mukaan lukien infuusiokohdan kipu ja ärsytys), infuusioreaktio, injektiokohdan reaktiot [#]
	Melko harvinainen	Vilunväreet, palelu

[#]Vain ihonalaisen annostelun yhteydessä.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita (kuten kipua, turvotusta, punoitusta tai kutinaa) raportoitiin 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat vedolitsumabia ihon alle (yhdistetty turvallisuusanalyysi). Reaktiot eivät johtaneet tutkimushoidon lopettamiseen tai antoaikataulun muuttamiseen. Suurin osa injektiokohdan reaktioista korjautui 1–4 päivän kuluessa. Ihonalaisen vedolitsumabin käytön yhteydessä ei raportoitu anafylaksiaa.

Infektiot

Kontrolloiduissa GEMINI 1- ja 2 -tutkimuksissa, joissa käytettiin laskimoon annettavaa vedolitsumabia, infektioiden esiintyvyys oli 0,85/potilasvuosi vedolitsumabia saaneilla potilailla ja 0,70/potilasvuosi lumehoitoa saaneilla potilailla. Esiintyneet infektiot olivat pääasiassa nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, sinusiitti ja virtsatieinfektio. Useimmat potilaat jatkoivat vedolitsumabihoitoa infektion parannuttua.

Kontrolloiduissa GEMINI 1- ja 2 -tutkimuksissa, joissa käytettiin laskimoon annettavaa vedolitsumabia, vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,07/potilasvuosi vedolitsumabia saaneilla potilailla ja 0,06/potilasvuosi lumehoitoa saaneilla potilailla. Vakavien infektioiden määrä ei merkittävästi suurentunut ajan myötä.

Kontrolloiduissa ja avoimissa tutkimuksissa, joissa annettiin aikuispotilaille vedolitsumabia laskimoon, raportoitiin vakavia infektiota. Tällaisia olivat mm. tuberkuloosi, sepsis (jotkin fataaleja tapauksia), salmonella sepsis, listeriameningiitti ja sytomegaloviruskoliitti.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ihon alle annettavaa vedolitsumabia, infektioiden määrä oli 0,26/potilasvuosi vedolitsumabia saaneilla potilailla. Yleisimmien esiintyneitä infektiota olivat nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio, bronkiitti ja influenssa.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ihon alle annettavaa vedolitsumabia, vakavien infektioiden määrä oli 0,02/potilasvuosi vedolitsumabia ihon alle saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin laskimoon ja ihon alle annettavaa vedolitsumabia, infektioiden määrä niillä vedolitsumabilla hoidetuilla potilailla, joiden painoindeksi oli 30 kg/m² ja sen yli, oli suurempi kuin potilailla, joiden painoindeksi oli alle 30 kg/m².

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin vedolitsumabia laskimoon, vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli lievästi suurempi niillä vedolitsumabia saaneilla potilailla, jotka olivat aiemmin altistuneet TNF α -estäjähoidolle verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa.

Maligniteetit

Tähän mennessä tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että vedolitsumabihoitoon liittyy suurentunut maligniteettiriski; maligniteettien määrä oli kuitenkin pieni ja pitkäaikainen altistus rajallinen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annetut enimmäisannokset olivat 10 mg/kg (noin 2,5 kertaa suositeltu annos). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu annosta rajoittavaa toksisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG05.

Vaikutusmekanismi

Vedolitsumabi on suolistoselektiivinen immunosuppressiivinen biologinen lääkeaine. Se on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine. Se sitoutuu spesifisesti $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin, joka ilmentyy ensisijaisesti suolistoon kotiutuviin auttaja-T-lymfosyyteissä. Sitoutumalla tiettyjen lymfosyyttien $\alpha_4\beta_7$ -integriiniin vedolitsumabi estää näiden solujen kiinnittymisen adheesiomolekyylillä MAdCAM-1:een (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), mutta ei VCAM-1:een (vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ilmentyy pääasiassa suoliston endoteelisoluissa, ja sillä on tärkeä rooli T-lymfosyyttien kotiutumisessa maha-suolikanavan kudoksiin. Vedolitsumabi ei sitoudu $\alpha_4\beta_1$ - ja $\alpha_E\beta_7$ -integriineihin eikä estä näiden toimintaa.

$\alpha_4\beta_7$ -integriini ilmentyy muisti-T-auttajalymfosyyttien erillisessä alaryhmässä, joka siirtyy ensisijaisesti maha-suolikanavaan ja aiheuttaa haavaiselle paksusuolitulehdukselle ja Crohnin taudille tunnusomaista tulehduksen. Nämä kumpikin ovat kroonisia, tulehduksellisia immuunivälitteisiä maha-suolikanavan sairauksia. Vedolitsumabi vähentää haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia sairastavien maha-suolikanavan tulehdusta. Vedolitsumabi estää $\alpha_4\beta_7$ -integriinin ja MAdCAM-1:n interaktion, mikä estää suoleen kotiutuvien muisti-T-auttajalymfosyyttien transmigraation verisuonien endoteelin läpi parenkymakudokseen eläinkokeissa (muilla kädellisillä kuin ihmisillä). Tämä saa aikaan sen, että näiden solujen määrä perifeerisessä verenkierron kolminkertaistuu palautuvasti. Vedolitsumabin hiiriperäinen esimuoto lievitti maha-suolikanavan tulehdusta, kun sitä annettiin koliittia sairastaville valkotöytämariineille haavaisen paksusuolitulehduksen koe-eläinmallissa.

Terveille tutkimushenkilöille, haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville annettu vedolitsumabi ei suurentanut neutrofiilien, basofiilien, eosinofiilien, auttaja-B-solujen ja sytotoksisten T-lymfosyyttien, kaikkien muisti-T-auttajalymfosyyttien, monosyyttien tai luonnollisten tappajasolujen määrää perifeerisessä veressä ja leukosytoosia ei havaittu.

Vedolitsumabi ei vaikuttanut keskushermoston immuunivaltvontaan tai tulehdukseen multipeliskleroosin koe-eläinmallina käytetyssä muiden kädellisten kuin ihmisten kokeellisessa autoimmuunienkefalomyeliitissa. Vedolitsumabi ei vaikuttanut antigeenialtistuksen immuunivasteisiin verinäytteessä ja lihaksessa (ks. kohta 4.4). Terveille vapaaehtoisille annettu vedolitsumabi esti sitä vastoin immuunivasteen maha-suolikanavan antigeenialtistukselle (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Vedolitsumabihoidon aikana voi kehittyä vedolitsumabivasta-aineita, joista useimmat ovat neutraloivia. Vedolitsumabivasta-aineiden muodostumiseen liittyy vedolitsumabin puhdistuman suurentuminen ja kliinisten remissiolukujen pieneneminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille laskimoon annetut vedolitsumabiannokset 0,2–10 mg/kg saivat aikaan suoliston immuunivalvonnessa mukana olevien kiertävien lymfosyyttien alayksikköjen $\alpha_4\beta_7$ -reseptorien > 95 %:n saturaation.

Vedolitsumabi ei vaikuttanut CD4+- ja CD8+-solujen liikkumiseen keskushermostoon: ennen vedolitsumabin antoa ja sen annon jälkeen määritetyssä selkäydinnesteen CD4+/CD8+-suhteessa ei ilmennyt muutosta terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa. Nämä tiedot ovat yhdenmukaisia eläinkokeiden (muut kädelliset kuin ihmiset) kanssa; niissä ei havaittu keskushermoston immuunivalvontaan kohdistuvia vaikutuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Haavainen paksusuolitulehdus – laskimoon annettava vedolitsumabi

Laskimoon annettavan vedolitsumabin teho ja turvallisuus keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-asteikolla 6–12, endoskooppinen pisteytys ≥ 2) sairastavien aikuisten hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 6 ja viikolla 52 (GEMINI 1). Mukaan otetuilla potilailla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito, kuten kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja/tai TNF α :n estäjä infliksimabi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta). Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta annosteltavien aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomodulaattorien käyttö.

Viikon 6 päätetapahtumien arviointia varten 374 potilasta satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (3:2) saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikolla 0 ja viikolla 2. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen vasteen (Mayo-kokonaisasteikolla ≥ 3 pisteen ja ≥ 30 %:n vähenemä lähtötasosta sekä samanaikaisesti peräsuoliverenvuotoa mittaavalla ala-asteikolla ≥ 1 pisteen vähenemä tai peräsuoliverenvuodon absoluuttinen pistearvo ≤ 1 pistettä) saaneiden potilaiden osuus viikolla 6. Taulukossa 2 on esitetty arvioitujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset.

Taulukko 2. GEMINI 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 6

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 149	Vedolitsumabi n = 225
Kliininen vaste	26 %	47 %*
Kliininen remissio [§]	5 %	17 % [†]
Limakalvojen paraneminen [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kliininen remissio: Mayo-kokonaisasteikolla ≤ 2 pistettä eikä yksikään yksittäinen arvo > 1 pistettä

[¶]Limakalvojen paraneminen: Mayo-ala-asteikolla endoskooppiset pisteet ≤ 1 pistettä

Vedolitsumabilla havaittiin olevan suotuisa vaikutus kliiniseen vasteeseen, remissioon ja limakalvojen paranemiseen sekä niiden potilaiden hoidossa, joilla ei ollut aiempaa TNF α -estäjäaltistusta, että niiden potilaiden hoidossa, joilla aiempi TNF α -estäjähoito ei ollut tehonnut.

GEMINI 1 -tutkimuksessa 2 kohorttia sai vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2: kohortti 1:n potilaat satunnaistettiin saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta kaksoissokkouttamalla ja kohortti 2:n potilaat saivat 300 mg vedolitsumabia avoimen menetelmän mukaisesti. Vedolitsumabin

tehoa viikolla 52 arvioitiin satunnaistamalla kaksoissokkomenetelmällä (1:1:1) kohorteissa 1 ja 2 olleet 373 potilasta, jotka saivat vedolitsumabihoitoa ja saavuttivat kliinisen vasteen viikolla 6, yhteen seuraavista hoito-ohjelmista viikosta 6 alkaen: 300 mg vedolitsumabia joka 8. viikko, 300 mg vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta joka 4. viikko. Ne potilaat, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen ja jotka olivat saaneet kortikosteroideja, joutuivat aloittamaan kortikosteroidiannoksen vähittäisen pienentämisen viikosta 6 alkaen. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52. Taulukossa 3 on esitetty arvioitujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset.

Taulukko 3. GEMINI 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 126*	i.v. vedolitsumabi joka 8. viikko n = 122	i.v. vedolitsumabi joka 4. viikko n = 125
Kliininen remissio	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Kestävä kliininen vaste [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Limakalvojen paraneminen	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Kestävä kliininen remissio [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Lumeryhmään kuuluivat myös ne potilaat, jotka saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikolta 6 viikolle 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Kestävä kliininen vaste: kliininen vaste viikoilla 6 ja 52

[#]Kestävä kliininen remissio: kliininen remissio viikoilla 6 ja 52

^{*}Kliininen remissio ilman kortikosteroideja: lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneet potilaat, jotka lopettivat kortikosteroidien käytön viikon 6 alussa ja jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 52.

Potilaiden määrät: n = 72/lumevalmiste; n = 70 / vedolitsumabi joka 8. viikko; n = 73 / vedolitsumabi joka 4. viikko

Eksploraatiivisissa analyysissä on lisätietoja tärkeimmistä tutkituista alaryhmistä. Noin kolmanneksella potilaista oli takanaan epäonnistunut TNF α -estäjähoito. Näistä potilaista 37 % vedolitsumabia joka 8. viikko saaneista, 35 % vedolitsumabia joka 4. viikko saaneista ja 5 % lumevalmistetta saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 52. Paranemista havaittiin seuraavissa päätetapahtumissa: kestävä kliininen vaste (47 %, 43 %, 16 %), limakalvojen paraneminen (42 %, 48 %, 8 %), kestävä kliininen remissio (21 %, 13 %, 3 %) ja kliininen remissio ilman kortikosteroideja (23 %, 32 %, 4 %), kun hoidettiin potilaita, joiden aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut ja jotka saivat vedolitsumabia joka 8. viikko, vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta (prosenttilukemat suluissa).

Potilaat, joiden ei havaittu saaneen vastetta viikolla 6, pysyivät tutkimuksessa ja saivat vedolitsumabia joka 4. viikko. Osittaisella Mayo-asteikolla mitattuna suurempi osa vedolitsumabia saaneista potilaista saavutti kliinisen vasteen viikolla 10 ja viikolla 14 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin (vedolitsumabia saaneista 32 % viikolla 10 ja 39 % viikolla 14; lumevalmistetta saaneista 15 % viikolla 10 ja 21 % viikolla 14).

Potilaat, joiden vaste vedolitsumabilille hävisi, kun heitä hoidettiin joka 8. viikko, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa vedolitsumabia annettiin joka 4. viikko. Näistä potilaista 25 % saavutti kliinisen remission viikolla 28 ja viikolla 52.

Potilaat, jotka saivat kliinisen vasteen saatuaan vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka sen jälkeen satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta (6–52 viikkoa) ja joilta vaste hävisi, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa annettiin vedolitsumabia joka 4. viikko. Näistä potilaista 45 % saavutti kliinisen remission viikkoon 28 mennessä ja 36 % viikkoon 52 mennessä.

Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa vedolitsumabihoitoon hyödyt, jotka arvioitiin osittaisen Mayo-asteikon, kliinisen remission ja kliinisen vasteen avulla, kestivät jopa 196 viikkoa.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen ja yleisesti elämänlaatua mittaavien SF-36- ja EQ-5D-kyselylomakkeiden avulla. Eksploratiivinen analyysi osoitti kliinisesti merkitsevää elämänlaadun paranemista vedolitsumabiryhmissä. Lumeryhmään verrattuna parannukset olivat merkitsevästi suurempia viikolla 6 ja viikolla 52 EQ-5D- ja EQ-5D VAS -pisteissä, kaikissa IBDQ:n ala-asteikoissa (suolisto-oireet, systeeminen toiminta, tunne-elämän toimintakyky, sosiaalinen toimintakyky) ja kaikissa SF-36-mittarin ala-asteikoissa fyysisen osion (PCS) ja psyykkisen osion (MCS) yhteenvedot mukaan lukien.

Haavainen paksusuolitulehdus – ihon alle annettava vedolitsumabi

Ihon alle annettavan vedolitsumabin teho ja turvallisuus keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-asteikolla 6–12, endoskooppinen pisteytys ≥ 2) sairastavien aikuisten hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 52 (VISIBLE 1). VISIBLE 1 -tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla ($n = 383$) oli vähintään 1 epäonnistunut tavanomainen hoito, kuten kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja/tai TNF α :n estäjät (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta). Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta otettavien aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomodulaattorien käyttö.

Potilaat, jotka saivat vasteen avoimeen, laskimoon annettavaan vedolitsumabihoitoon viikolla 6 voitiin satunnaistaa tutkimukseen. Viikolla 52 tapahtunutta päätetapahtumien arviointia varten satunnaistettiin, ja hoidettiin kaksoissokkouttamalla, 216 (56,4 %) potilasta suhteessa 2:1:1 saamaan yhtä seuraavista vaihtoehdoista: 108 mg vedolitsumabia ihon alle 2 viikon välein, 300 mg vedolitsumabia laskimoon 8 viikon välein tai lumevalmistetta.

Potilaiden tiedot lähtötilanteesta olivat samanlaiset vedolitsumabi- ja lumeryhmissä. Lähtötilanteen Mayo-asteikon pisteet olivat 9–12 (vaikea haavainen paksusuolitulehdus) noin 62 %:lla ja 6–8 (keskivaikea haavainen paksusuolitulehdus) noin 38 %:lla koko tutkimuspopulaatiosta.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, kliininen remissio, määriteltiin seuraavasti: Mayo-kokonaisasteikolla ≤ 2 pistettä eikä yksikään yksittäinen arvo > 1 pistettä viikolla 52 potilailla, jotka olivat saaneet kliinisen vasteen laskimoon annetulla vedolitsumabilla toteutetun aloitusjakson viikolla 6. Kliininen vaste määriteltiin seuraavasti: ≥ 3 pisteen vähenemä Mayo-kokonaisasteikolla ja ≥ 30 %:n vähenemä lähtötilanteesta sekä samanaikaisesti peräsuoliverenvuotoa mittaavalla ala-asteikolla ≥ 1 pisteen vähenemä tai peräsuoliverenvuodon absoluuttinen pistearvo ≤ 2 pistettä eikä yksikään yksittäinen arvo > 1 pistettä.

Taulukossa 4 esitetään ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien arvioidut tulokset.

Taulukko 4. VISIBLE 1 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

Päätetapahtuma ^a	Lume- valmiste ^b n = 56	s.c. vedolitsumabi 108 mg joka 2. viikko n = 106	i.v. vedolitsumabi 300 mg joka 8. viikko n = 54	Arvio ^c hoitojen erosta (95 % lv) s.c. vedolitsumabi vs. lumevalmiste	P-arvo ^c
Kliininen remissio ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Limakalvon paraneminen ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Kestävä kliininen vaste ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Kestävä kliininen remissio ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remissio ilman kortikosteroideja ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aPäätetapahtumat esitetään siinä järjestyksessä, jossa tyyppin 1 virheen rajoittamiseksi 5 %:iin tapahtunut kiinteäsekvenssinen testaus tehtiin.

^bLumeryhmä sisältää ne koehenkilöt, jotka saivat vedolitsumabia laskimoon viikoilla 0 ja 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikosta 6 viikkoon 52.

^cArvio hoitojen erosta ja kaikkien päätetapahtumien p-arvo perustuu Cochrane–Mantel–Haenszel-menetelmään.

^dKliininen remissio: Mayo-kokonaisasteikolla ≤ 2 pistettä eikä yksikään yksittäinen arvo > 1 pistettä viikolla 52

^eLimakalvon paraneminen: Mayo-ala-asteikolla endoskooppiset pisteet ≤ 1 pistettä

^fKestävä kliininen vaste: Kliininen vaste viikoilla 6 ja 52

^gKestävä kliininen remissio: Kliininen remissio viikoilla 6 ja 52

^hKliininen remissio ilman kortikosteroideja: Lähtötilanteessa kortikosteroideja suun kautta käyttäneet potilaat, jotka olivat lopettaneet kortikosteroidien käytön ja olivat kliinisessä remissiossa viikolla 52. Lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneiden potilaiden määrät olivat n = 24 lumeryhmässä, n = 45 vedolitsumabia ihon alle saaneessa ryhmässä ja n = 21 vedolitsumabia laskimoon saaneessa ryhmässä

NS = ei merkitsevä (2-suuntaisen testin p-arvo > 0.05)

Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat analysoitiin alaryhmissä, joiden potilaiden aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut (37 %; n = 80) ja joiden potilaat eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa (63 %; n = 136). Tiedot näiden alaryhmien potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja vedolitsumabia ihon alle, esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. VISIBLE 1 -tutkimuksen tulokset viikolla 52 analysoituna aiemmalle TNF α -estäjähoidolle saadun vasteen mukaan

	Hoito kerran 2 viikossa	
	Lumevalmiste	s.c. vedolitsumabi 108 mg
Aiemman TNFα-estäjähoidon epäonnistuminen	n = 19	n = 39
Kliininen remissio	5,3 %	33,3 %
Limakalvon paraneminen	5,3 %	46,2 %
Kestävä kliininen vaste	15,8 %	66,7 %
Kestävä kliininen remissio	0 %	2,6 %
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja ^a	8,3 %	27,3 %
Ei aiempaa TNFα-estäjähoitoa	n = 37	n = 67
Kliininen remissio	18,9 %	53,7 %
Limakalvon paraneminen	29,7 %	62,7 %
Kestävä kliininen vaste	35,1 %	62,7 %
Kestävä kliininen remissio	8,1 %	22,4 %
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja ^b	8,3 %	30,4 %

^a Potilaat, joiden aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut ja jotka käyttivät kortikosteroideja suun kautta lähtötilanteessa, n = 12 lumeryhmässä ja n = 22 vedolitsumabia ihon alle saaneessa ryhmässä

^b Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa ja jotka käyttivät kortikosteroideja suun kautta lähtötilanteessa, n = 12 lumeryhmässä ja n = 23 vedolitsumabia ihon alle saaneessa ryhmässä

Terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen ja yleisesti elämänlaatua mittaavan EuroQol-5 Dimension -kyselylomakkeen avulla (EQ-5D, mukaan lukien EQ 5D VAS). Työn tuottavuutta arvioitiin työn tuottavuuden ja aktiivisuuden heikkenemisen kyselyllä (WPAI-UC). Vedolitsumabia ihon alle saaneet potilaat säilyttivät parantuneet tulokset IBDQ-, EQ-5D- ja WPAI-UC-kyselyissä viikolla 52 paremmin kuin lumevalmistetta saaneet potilaat.

VISIBLE 1 -tutkimuksessa loppuun asti mukana olleet potilaat voivat osallistua käynnissä olevaan avoimeen jatkotutkimukseen, jossa arvioidaan ihon alle annettavan vedolitsumabin pitkän ajan turvallisuutta ja tehoa haavaista paksusuolitulehdistusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Ne VISIBLE 1 -tutkimukseen osallistuneet potilaat, jotka eivät saavuttaneet kliinistä vastetta viikkoon 6 mennessä, saivat kolmannen 300 mg:n annoksen vedolitsumabia laskimoon viikolla 6. Näistä potilaista, jotka saivat kolmannen 300 mg:n annoksen vedolitsumabia laskimoon viikolla 6, 79,7 % (114/143) saavutti kliinisen vasteen viikolla 14. Viikolla 14 kliinisen vasteen saavuttaneet potilaat saattoivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen ja saada 108 mg vedolitsumabia ihon alle 2 viikon välein. Näistä potilaista 39,2 % (40/102) saavutti kliinisen vasteen arvioituna osittaisen Mayo-asteikon mukaisesti (standardoitu vertailuperuste, joka sisältää Mayo-kokonaisasteikon 3 ala-asteikkoa 4:stä: ulostamistiheys, peräsuoliverenvuoto ja lääkärin kokonaisarvio) viikolla 40 sen jälkeen, kun heidän hoidokseen oli vaihdettu ihon alle annettava vedolitsumabi avoimessa jatkotutkimuksessa.

Potilaat, jotka satunnaistettiin saamaan vedolitsumabihoitoa laskimoon VISIBLE 1 -tutkimuksessa, saivat 300 mg vedolitsumabia laskimoon viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen 8 viikon välein viikolle 52 asti. Viikolla 52 nämä potilaat siirtyivät avoimeen jatkotutkimukseen ja saivat 108 mg vedolitsumabia ihon alle 2 viikon välein. Potilaista 77 % säilytti osittaisen Mayo-asteikon mukaisesti arvioidun kliinisen vasteen viikolla 24 sen jälkeen, kun heidän hoidokseen oli vaihdettu ihon alle annettava vedolitsumabi avoimessa jatkotutkimuksessa.

Laskimoon annettavan vedolitsumabin tehoa ja turvallisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä 220–450) sairastavien aikuisten hoidossa arvioitiin 2 tutkimuksessa (GEMINI 2 ja 3). Mukaan otetuilla potilailla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito, kuten kortikosteroidit, immunomodulaattorit ja/tai TNF α :n estäjät (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta). Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta annosteltavien kortikosteroidien, immunomodulaattorien ja antibioottien käyttö.

GEMINI 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 6 ja viikolla 52. Potilaat (n = 368) satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (3:2) saamaan joko kaksi 300 mg:n annosta vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikolla 0 ja viikolla 2. Kahtena ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission (CDAI-pisteet ≤ 150) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 6 ja parantuneen kliinisen vasteen (≥ 100 pisteen alenema lähtötasosta CDAI-pisteissä) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 6 (ks. taulukko 6).

GEMINI 2 -tutkimuksessa oli 2 kohorttia, joissa potilaat saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2: kohortti 1:n potilaat satunnaistettiin saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta kaksoissokkouttamalla ja kohortti 2:n potilaat saivat 300 mg vedolitsumabia avoimen menetelmän mukaisesti. Vedolitsumabin tehoa viikolla 52 arvioitiin satunnaistamalla kaksoissokkumenetelmällä (1:1:1) kohorteissa 1 ja 2 olleet 461 potilasta, jotka saivat vedolitsumabihoitoa ja saavuttivat kliinisen vasteen (≥ 70 pisteen alenema lähtötasosta CDAI-pisteissä) viikolla 6, yhteen seuraavista hoito-ohjelmista viikosta 6 alkaen: 300 mg vedolitsumabia joka 8. viikko, 300 mg vedolitsumabia joka 4. viikko tai lumevalmistetta joka 4. viikko. Viikolla 6 kliinisen vasteen saaneet potilaat aloittivat kortikosteroidiannoksen vähittäisen pienentämisen. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 52 (ks. taulukko 7).

GEMINI 3 oli toinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tehoa viikolla 6 ja viikolla 10. Siinä oli mukana potilasalaryhmä, joilla oli vähintään yksi epäonnistunut, tavanomainen hoito ja epäonnistunut TNF α -estäjähoito (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta), sekä koko tutkimuspopulaatio. Tämä käsitti myös potilaita, joilla oli vähintään yksi epäonnistunut tavanomainen hoito ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNF α -estäjähoitoa. Potilaat (n = 416), joka käsitti noin 75 % TNF α -estäjähoidossa epäonnistuneita, satunnaistettiin kaksoissokkouttamalla (1:1) saamaan joko 300 mg vedolitsumabia tai lumevalmistetta viikoilla 0, 2 ja 6. Ensisijaisena päätetapahtumana oli kliinisen remission saaneiden osuus viikolla 6 TNF α -estäjähoidossa epäonnistuneiden alapopulaatiossa. Kuten taulukosta 6 voidaan todeta, eksploraatiiviset analyysit osoittavat kliinisesti merkitseviä tuloksia, vaikka ensisijaista päätetapahtumaa ei saavutettukaan.

Taulukko 6. GEMINI 2- ja 3 -tutkimusten tehoa mittaavat tulokset viikolla 6 ja viikolla 10

Tutkimus Päätetapahtuma	Lumevalmiste	i.v. vedolitsumabi
GEMINI 2 -tutkimus		
Kliininen remissio, viikko 6		
Yhteensä	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Parantunut kliininen vaste, viikko 6	26 % (n = 148)	
Yhteensä	23 % (n = 70)	31 % [†] (n = 220)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen	30 % (n = 76)	24 % (n = 105)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa		42 % (n = 109)
Seerumin CRP:n muutos lähtötasosta viikolla 6, mediaani(mikrog/ml)		
Yhteensä [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 -tutkimus		
Kliininen remissio, viikko 6		
Yhteensä [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Kliininen remissio, viikko 10		
Yhteensä	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pysyvä kliininen remissio ^{#¶}		
Yhteensä	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Parantunut kliininen vaste, viikko 6		
Yhteensä [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
TNF α -estäjähoidon epäonnistuminen [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Ei aiempaa TNF α -estäjähoitoa [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ei tilastollisesti merkitsevä[‡]toissijainen päätetapahtuma, jota tarkasteltiin eksploraatiivisena ennalta määritetyn tilastollisen testimenetelmän mukaan[§]ei tilastollisesti merkitsevä, siksi muita päätetapahtumia ei tutkittu tilastollisesti[¶]n = 157/lumevalmiste ja n = 158/vedolitsumabi[#]Pysyvä kliininen remissio: kliininen remissio viikoilla 6 ja 10[^]Eksploraatiivinen päätetapahtuma

Taulukko 7. GEMINI 2 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

	Lumevalmiste n = 153*	i.v. vedolitsumabi joka 8. viikko n = 154	i.v. vedolitsumabi joka 4. viikko n = 154
Kliininen remissio	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Parantunut kliininen vaste	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Kestävä kliininen remissio [¶]	14 %	21 %	16 %

*Lumeryhmässä oli myös ne potilaat, jotka saivat vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikolta 6 viikolle 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kliininen remissio ilman kortikosteroideja: lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneet potilaat, jotka lopettivat kortikosteroidien käytön viikon 6 alussa ja jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 52. Potilaiden määrät: n = 82/lumevalmiste; n = 82 / vedolitsumabi joka 8. viikko; n = 80 / vedolitsumabi joka 4. viikko

[¶]Kestävä kliininen remissio: kliininen remissio ≥ 80 %:ssa tutkimuskäynneistä, viimeinen käynti (viikko 52) mukaan lukien

Eksploraatiivisissa analyyseissa tutkittiin vedolitsumabin kanssa samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien ja immunomodulaattorien vaikutusta remission induktioon. Yhdistelmähoito, varsinkin samanaikaisesti annetut kortikosteroidit, näytti indusoivan tehokkaammin remissiota Crohnin taudissa kuin pelkkä vedolitsumabi tai sen kanssa samanaikaisesti annetut immunomodulaattorit, joita käytettäessä remissioasteen ero lumevalmisteseen oli pienempi. Kliininen remissioaste oli 10 % (ero lumevalmisteseen 2 %, 95 %:n luottamusväli: -6, 10) GEMINI 2 -tutkimuksessa viikolla 6, kun samanaikaisesti ei annettu kortikosteroideja, kun taas kliininen remissioaste oli 20 % (ero lumevalmisteseen 14 %, 95 %:n luottamusväli: -1, 29), kun samanaikaisesti annettiin kortikosteroideja. GEMINI 3 -tutkimuksessa vastaavat kliiniset remissioasteet olivat 18 % (ero lumevalmisteseen 3 %, 95 %:n luottamusväli: -7, 13) viikolla 6 ja 22 % (ero lumevalmisteseen 8 %, 95 %:n luottamusväli: -3, 19) viikolla 10, kun samanaikaisesti ei annettu kortikosteroideja, kun taas kliiniset remissioasteet olivat 20 % (ero lumevalmisteseen 11 %, 95 %:n luottamusväli: 2, 20) viikolla 6 ja 35 % (ero lumevalmisteseen 23 %, 95 %:n luottamusväli: 12, 33) viikolla 10, kun samanaikaisesti annettiin kortikosteroideja. Nämä vaikutukset havaittiin riippumatta siitä, annettiinko samanaikaisesti myös immunomodulaattoreita.

Eksploraatiivisissa analyyseissa on lisätietoja tärkeimmistä tutkituista alaryhmistä.

GEMINI 2 -tutkimuksessa noin puolella potilaista aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut. Näistä potilaista 28 % vedolitsumabia joka 8. viikko saaneista, 27 % vedolitsumabia joka 4. viikko saaneista ja 13 % lumevalmistetta saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 52. Vastaavasti parantuneen kliinisen vasteen saavutti 29 %, 38 %, 21 % ja kliinisen remission ilman kortikosteroideja 24 %, 16 % ja 0 % potilaista.

Potilaat, joiden ei havaittu saaneen vastetta GEMINI 2 -tutkimuksessa viikolla 6, pysyivät tutkimuksessa ja saivat vedolitsumabia joka 4. viikko. Suurempi osa vedolitsumabia saaneista potilaista saavutti parantuneen kliinisen vasteen viikolla 10 ja viikolla 14 verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (vedolitsumabia saaneista 16 % viikolla 10 ja 22 % viikolla 14; lumevalmistetta saaneista 7 % viikolla 10 ja 12 % viikolla 14). Hoitoryhmien välillä ei ollut kliinisesti merkitsevää eroa kliinisessä remissiossa näinä ajankohtina. Analyysit viikolla 52 kliinisessä remissiossa olleista potilaista, jotka eivät olleet saaneet vastetta viikolla 6 mutta jotka saavuttivat sen viikolla 10 tai viikolla 14, viittaavat siihen, että ilman hoitovastetta jääneet Crohnin tautia sairastavat potilaat saattavat hyötyä vedolitsumabiannoksesta viikolla 10.

Potilaat, joiden vaste vedolitsumabille hävisi, kun heitä hoidettiin joka 8. viikko GEMINI 2 -tutkimuksessa, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa vedolitsumabia annettiin joka 4. viikko. Näistä potilaista 23 % saavutti kliinisen remission viikolla 28 ja 32 % viikolla 52.

Potilaat, jotka saivat kliinisen vasteen saatuaan vedolitsumabia viikolla 0 ja viikolla 2 ja jotka sitten satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta (6–52 viikkoa) ja joilta vaste hävisi, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen, jossa annettiin vedolitsumabia joka 4. viikko. Näistä potilaista 46 % saavutti kliinisen remission viikkoon 28 mennessä ja 41 % viikkoon 52 mennessä.

Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa kliinisen remission ja kliinisen vasteen havaittiin kestävä jopa 196 viikkoa.

GEMINI 2 -tutkimuksen eksploratiivinen analyysi osoitti kliinisesti merkitsevää paranemista joka 4. viikko ja joka 8. viikko vedolitsumabia saaneiden ryhmissä. Lumeryhmään verrattuna parannukset olivat merkitsevästi suurempia EQ-5D- ja EQ-5D VAS -pisteissä, IBDQ:n kokonaispisteissä ja IBDQ:n ala-asteikoissa (suolisto-oireet ja systeeminen toiminta) lähtötilanteesta viikolle 52.

Crohnin tauti – ihon alle annettava vedolitsumabi

Ihon alle annettavan vedolitsumabin teho ja turvallisuus keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia (pisteet taudin aktiivisuutta mittaavalla CDAI-indeksillä 220–450) sairastavien aikuisten hoidossa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin tehoa mittaavia päätetapahtumia viikolla 52 (VISIBLE 2). VISIBLE 2 -tutkimukseen mukaan otetut potilaat (n = 644) olivat saaneet riittämättömän vasteen tai menettäneet vasteen tavanomaiseen hoitoon, kuten kortikosteroideille, immunomodulaattoreille ja/tai TNF α :n estäjille (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta), tai he eivät sietäneet näitä hoitoja. Tutkimuksen aikana sallittiin suun kautta annosteltavien aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomodulaattorien käyttö.

Potilaat, jotka saivat vasteen avoimeen, laskimoon annettavaan vedolitsumabihoitoon viikolla 6 voitiin satunnaistaa tutkimukseen. Viikolla 52 tapahtunutta päätetapahtumien arviointia varten satunnaistettiin, ja hoidettiin kaksoissokkouttamalla, 409 (64 %) potilasta suhteessa 2:1 saamaan joko 108 mg vedolitsumabia ihon alle (n = 275) tai lumevalmistetta ihon alle (n = 134) kahden viikon välein.

Potilaiden tiedot lähtötilanteesta olivat samanlaiset vedolitsumabi- ja lumeryhmissä. Lähtötilanteen CDAI-pisteet olivat > 330 (vaikea Crohnin tauti) noin 41 %:lla ja $\leq$ 330 (keskivaikea Crohnin tauti) noin 59 %:lla koko potilaspopulaatiosta.

Viikon 6 alussa ne potilaat, jotka olivat saaneet kliinisen vasteen (määritelmä $\geq$ 70 pisteen vähenemä CDAI-pisteissä lähtötilanteesta) ja jotka käyttivät kortikosteroideja, aloittivat kortikosteroidien käytön asteittaisen purkamisen. Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus (CDAI-pisteet $\leq$ 150) viikolla 52. Toissijaiset päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuus, joiden kliininen vaste oli parantunut ($\geq$ 100 CDAI-pisteen vähenemä lähtötilanteesta) viikolla 52, niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat remission ilman kortikosteroideja (lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneet potilaat, jotka olivat lopettaneet kortikosteroidien käytön ja olivat kliinisessä remissiossa) viikolla 52 sekä niiden aiemmin TNF α :n estäjiä käyttämättömien potilaiden osuus, jotka saavuttivat kliinisen remission (CDAI-pisteet $\leq$ 150) viikolla 52. Taulukossa 8 esitetään ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien arvioidut tulokset.

Taulukko 8. VISIBLE 2 -tutkimuksen tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

Päätetapahtuma*	Lume- valmiste † n = 134	s.c. vedolitsumabi 108 mg joka 2. viikko n = 275	Arvio [‡] hoitojen erosta (95 % lv) s.c. vedolitsumabi vs. lume	P-arvo [‡]
Kliininen remissio [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Parantunut kliininen vaste [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remissio ilman kortikosteroideja**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Kliininen remissio potilailla, joita ei aiemmin ollut hoidettu TNFα:n estäjillä ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{††}

*Päätetapahtumat esitetään siinä järjestyksessä, jossa tyyppin 1 virheen rajoittamiseksi 5 %:iin tapahtunut kiinteäsekvenssinen testaus tehtiin

†Lumeryhmä sisältää ne koehenkilöt, jotka saivat vedolitsumabia laskimoon viikoilla 0 ja 2 ja jotka satunnaistettiin saamaan lumevalmistetta viikosta 6 viikkoon 52.

‡Arvio hoitojen erosta ja kaikkien päätetapahtumien p-arvo perustuu Cochrane-Mantel-Haenszel-menetelmään

§Kliininen remissio: CDAI-pisteet ≤ 150 viikolla 52

#Parantunut kliininen vaste: ≥ 100 CDAI-pisteen vähenemä lähtötilanteesta (viikko 0) viikolla 52

** Kliininen remissio ilman kortikosteroideja: Lähtötilanteessa kortikosteroideja suun kautta käyttäneet potilaat, jotka olivat lopettaneet kortikosteroidien käytön ja olivat kliinisessä remissiassa viikolla 52. Lähtötilanteessa kortikosteroideja käyttäneiden potilaiden määrät olivat n = 44 lumeryhmässä ja n = 95 vedolitsumabia ihon alle saaneessa ryhmässä.

†† Kliininen remissio (CDAI-pisteet ≤ 150 viikolla 52) potilailla, joita ei aiemmin ollut hoidettu TNFα:n estäjillä (n = 63 lumeryhmä; n = 107 ihon alle annettu vedolitsumabi)

†† nimellinen p-arvo

NS = ei merkitsevä (2-suuntaisen testin p-arvo > 0.05)

Ensisijainen ja toissijaiset päätetapahtumat analysoitiin seuraavissa alaryhmissä: potilaat, jotka eivät aiemmin olleet saaneet TNFα-estäjähoitoa (42 %; n = 170), potilaat, joiden aiempi TNFα-estäjähoito oli epäonnistunut (51 %; n = 210) ja potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin TNFα-estäjähoitoa mutta joiden hoito ei ollut epäonnistunut (7 %; n = 29). Näissä alaryhmissä lumevalmisteella ja ihon alle annettavalla vedolitsumabilla hoidettuja tutkimuspotilaita koskevat tulokset esitetään taulukoissa 9 ja 10.

Taulukko 9. VISIBLE 2 -tutkimukseen osallistuneiden, aiemmin TNFα-estäjähoitoa saamattomien potilaiden tehoa mittaavat tulokset viikolla 52

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 63	s.c. vedolitsumabi 108 mg joka 2. viikko n = 107	Hoitojen ero (95 % lv) s.c. vedolitsumabi vs. lumevalmiste
Kliininen remissio	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)
Parantunut kliininen vaste	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6, 20,3)
Remissio ilman kortikosteroideja**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2, 46,8)

** Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet TNFα-estäjähoitoa ja jotka käyttivät suun kautta otettavia kortikosteroideja lähtötilanteessa, n = 22 lumevalmiste ja n = 39 ihon alle annettava vedolitsumabi

Taulukko 10. VISIBLE 2 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tehoa mittaavat tulokset viikolla 52 niillä, joiden TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut

Päätetapahtuma	Lumevalmiste n = 59	s.c. vedolitsumabi 108 mg joka 2. viikko n = 151	Hoitojen ero (95 % lv) s.c. vedolitsumabi vs. lumevalmiste
Kliininen remissio	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8, 31,4)
Parantunut kliininen vaste	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8, 18,2)
Remission ilman kortikosteroideja**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2, 54,5)

** Potilaat, joiden aiempi TNF α -estäjähoito oli epäonnistunut ja jotka käyttivät suun kautta otettavia kortikosteroideja lähtötilanteessa, n = 20 lumevalmiste ja n = 52 ihon alle annettava vedolitsumabi

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia spesifisesti arvioivan IBDQ-kyselylomakkeen ja yleisesti elämänlaatua mittaavan EQ-5D-kyselyn avulla (mukaan lukien EQ-5D VAS). Työn tuottavuutta arvioitiin WPAI-CD-kyselyllä. Vedolitsumabia ihon alle saaneet potilaat säilyttivät parantuneet tulokset IBDQ-, EQ-5D- ja WPAI-CD-kyselyissä viikolla 52 paremmin kuin lumevalmistetta saaneet potilaat.

VISIBLE 2 -tutkimuksessa loppuun asti mukana olleet potilaat voivat osallistua käynnissä olevaan avoimeen jatkotutkimukseen, jossa arvioidaan ihon alle annettavan vedolitsumabin pitkän ajan turvallisuutta ja tehoa haavaista paksusuolitulehdistusta tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset vedolitsumabin käytöstä haavaisten paksusuolitulehduksen tai Crohnin taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vedolitsumabin yhden ja usean annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu terveille tutkimushenkilöille ja keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdistusta tai Crohnin tautia sairastaville tehdyissä tutkimuksissa.

Imeytyminen

Kun potilaille annettiin laskimoon 300 mg vedolitsumabia 30 minuutin laskimoinfuusiona viikolla 0 ja viikolla 2, lääkeaineen keskimääräinen minimipitoisuus seerumissa viikolla 6 oli 27,9 mikrog/ml (SD $\pm$ 15,51) haavaista paksusuolitulehdistusta sairastavilla ja 26,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 17,45) Crohnin tautia sairastavilla. Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin laskimoon annettavaa vedolitsumabia, potilaat saivat viikosta 6 alkaen 300 mg vedolitsumabia laskimoonjoka 8. tai joka 4. viikko. Haavaista paksusuolitulehdistusta sairastavilla potilailla lääkeaineen keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa oli 11,2 mikrog/ml (SD $\pm$ 7,24), kun vedolitsumabia annettiin joka 8. viikko, ja 38,3 mikrog/ml (SD $\pm$ 24,43), kun vedolitsumabia annettiin joka 4. viikko. Crohnin tautia sairastavilla potilailla lääkeaineen keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa oli 13,0 mikrog/ml (SD $\pm$ 9,08), kun vedolitsumabia annettiin joka 8. viikko, ja 34,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 22,55), kun vedolitsumabia annettiin joka 4. viikko.

Tutkimuksissa, joissa tarkasteltiin haavaista paksusuolitulehdistusta tai Crohnin tautia sairastavia, ihon alle annettavaa vedolitsumabia saavia potilaita, potilaat saivat viikosta 6 alkaen 108 mg vedolitsumabia ihon alle joka 2. viikko. Lääkeaineen keskimääräinen vakaan tilan minimipitoisuus seerumissa oli 35,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 15,2) haavaista paksusuolitulehdistusta sairastavilla potilailla ja 31,4 mikrog/ml (SD $\pm$ 14,7) Crohnin tautia sairastavilla potilailla. Vedolitsumabin biologinen hyötyosuus ihon alle annettun 108 mg:n kerta-annoksen jälkeen suhteessa laskimoon annettuun kerta-annokseen oli noin 75 %. Maksimipitoisuuden saavuttamiseen seerumissa kuluneen ajan

mediaani ($t_{\max}$) oli 7 vuorokautta (vaihteluväli 3–14 vuorokautta), ja keskimääräinen maksimipitoisuus seerumissa ($C_{\max}$) oli 15,4 mikrog/ml ($SD \pm 3,2$).

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että vedolitsumabin jakautumistilavuus on noin 5 litraa. Vedolitsumabin sitoutumista plasman proteiineihin ei ole arvioitu. Vedolitsumabi on lääkkeenä käytettävä monoklonaalinen vasta-aine, eikä sen odoteta sitoutuvan plasman proteiineihin.

Vedolitsumabi ei läpäise veri-aivoestettä laskimonsisäisen annon jälkeen. Laskimoon annettu 450 mg:n vedolitsumabiannos ei näkynyt terveiden tutkimushenkilöiden aivo-selkäydinnesteessä.

Eliminaatio

Laskimoon ja ihon alle tapahtuvaan antoon liittyviin tietoihin perustuvat populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että vedolitsumabin puhdistuma on noin 0,162 l/vrk (lineaarisen eliminaation kautta) ja puoliintumisaika seerumissa 26 vuorokautta. Vedolitsumabin tarkkaa eliminaatioreittiä ei tunneta. Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, että vaikka pieni albumiinipitoisuus, suurempi paino ja aiempi TNF-hoito voivat suurentaa vedolitsumabin puhdistumaa, näiden vaikutusten suuruutta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Lineaarisuus

Vedolitsumabin farmakokinetiikka on lineaarista, kun pitoisuudet seerumissa ovat yli 1 mikrog/ml.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella ikä ei vaikuta haavaista paksusuolitulehdusta tai Crohnin tautia sairastaville potilaille annetun vedolitsumabin puhdistumaan. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia vedolitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole muodollisesti tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Vedolitsumabin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu pitkäaikaisissa eläinkokeissa, koska monoklonaalisille vasta-aineille farmakologisesti reagoivia koe-eläinmalleja ei ole. Farmakologisesti reagoivalle lajille (jaavanmakaki) tehdyissä 13 ja 26 viikon toksisuustutkimuksissa ei havaittu hyperplasiaa tai systeemistä immunomodulaatiota, jotka voitaisiin yhdistää onkogeneesiin. Vedolitsumabin ei myöskään havaittu vaikuttavan $\alpha_4\beta_7$ -integriiniä ilmentävän ihmisen kasvainsolulinjan in vitro jakautumisnopeuteen tai sytotoksisuuteen.

Vedolitsumabille ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia eläintutkimuksia. Jaavanmakakeille tehtyjen toistuvan annoksen toksisuustutkimusten vaikutuksista urosten sukelimiin ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Koska vedolitsumabi ei sitoudu urosapinoiden tai miesten lisääntymiskudokseen ja koska β_7 -integriinin suhteen poistogeenisten uroshiirien hedelmällisyys pysyi muuttumattomana, vedolitsumabin ei odoteta vaikuttavan miesten hedelmällisyyteen.

Vedolitsumabin antaminen tiineille jaavanmakakeille lähes koko tiineyden ajan ei vaikuttanut teratogeenisuuteen tai pre- tai postnataaliseen kehitykseen poikasten 6 kuukauden ikään asti. Rintamaidossa havaittiin pieniä määriä vedolitsumabia (< 300 mikrog/l) 28 päivää synnytyksen jälkeen kolmella jaavanmakakilla 11:sta, jotka saivat vedolitsumabia 100 mg/kg joka toinen viikko. Vedolitsumabia ei havaittu eläimillä, jotka saivat sitä 10 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraattidihydraatti
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridi
L-arginiinihydrokloridi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä esitäytetyt ruiskut tai esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.

Tarvittaessa yhtä esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan säilyttää poissa jääkaapista suojassa valolta huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 7 vuorokauden ajan. Esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää ei saa käyttää, jos siitä on säilytetty poissa jääkaapista yli 7 vuorokauden ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Injektioneste, liuos tyypin 1 lasisessa 1 ml:n ruiskussa, jossa on kiinteä, ohut 1,27 cm:n neula (27 G). Ruiskussa on muovisen vaipan sisällä kuminen neulansuojus sekä kumikorkki. Ihon alle annettavaksi tarkoitettu, vedolitsumabia sisältävä esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen lääkkeenantoväline, jolla lääkkeen anto tapahtuu manuaalisesti. Esitäytetyssä ruiskussa on turvamekanismi, joka aktivoituu ja peittää neulan suojuksella, kun injektio on otettu.

1 tai 2 esitäytetyn ruiskun pakkaus ja 6 (6 x 1 ruisku) esitäytetyn ruiskun monipakkaukset.

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä tyypin 1 lasisessa 1 ml:n ruiskussa, jossa on kiinteä, ohut 1,27 cm:n neula (27 G). Ruiskussa on muovisen vaipan sisällä kuminen neulansuojus sekä kumikorkki.

Ihon alle annettavaksi tarkoitettu, vedolitsumabia sisältävä esitäytetty kynä on kertakäyttöinen lääkkeenantoväline, jolla lääke annetaan injektiomekanismin avulla. Esitäytetyssä kynässä on automaattinen neulansuojus, joka lukittuu neulan päälle sen jälkeen, kun laite poistetaan injektiokohdasta.

1 tai 2 esitäytetyn kynän pakkaus ja 6 (6 x 1 kynä) esitäytetyn kynän monipakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet valmisteen ottamiseen

Kun olet ottanut esitäytetyn ruiskun tai esitäytetyn kynän jääkaapista, odota 30 minuuttia ennen lääkkeen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi.

Älä jätä esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää suoraan auringonvaloon.

Ei saa jäättyä. Valmistetta ei saa käyttää, jos se on jäätynyt.

Tarkastele liuosta visuaalisesti ennen käyttöä hiukkasten tai värimuutosten havaitsemiseksi. Liuoksen pitää olla väritöntä tai keltaista. Älä käytä esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää, jos havaitset liuoksessa näkyviä hiukkasia tai värimuutoksia.

Esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/14/923/002: 1 esitäytetty ruisku
EU/1/14/923/003: 2 esitäytettyä ruiskua
EU/1/14/923/004 monipakkaus: 6 (6 x 1) esitäytettyä ruiskua

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/14/923/005: 1 esitäytetty kynä
EU/1/14/923/006: 2 esitäytettyä kynää
EU/1/14/923/007 monipakkaus: 6 (6 x 1) esitäytettyä kynää

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 toukokuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. joulukuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (300 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Entyvio 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 300 mg vedolitsumabia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 60 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi,
polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (300 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Entyvio 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
vedolitsumabi
Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -TEKSTI) – ESITÄYTETTY RUISKU (108 mg)
(EI KOSKE MONIPAKKAUKSIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini,
L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä
vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku
2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -TEKSTI) (108 mg)
(6 x 1 ESITÄYTETTYÄ RUISKUA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (6 x 1 ruiskua) esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/004 (6 x 1 esitötettyä ruiskua)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -TEKSTIÄ) – ESITÄYTETTYT
RUISKUT (108 mg)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini,
L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä
vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/004 (6 x 1 esitetyä ruiskua)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KANSI (ESITÄYTETTY RUISKU) (108 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vedolitsumabi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda-logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

5. MUUTA

Vain kertakäyttöön.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETTI (108 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektio
vedolitsumabi
s.c.

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,68 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -TEKSTI) – ESITÄYTETTY KYNÄ (108 mg)
(EI KOSKE MONIPAKKAUKSIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini,
L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä
vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä
2 esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (JOSSA BLUE BOX -TEKSTI) (108 mg)
(6 x 1 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 6 (6 x 1) esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/007 (6 x 1 esitetyä kynää)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (EI BLUE BOX -TEKSTIÄ) – ESITÄYTETTY KYNÄ (108 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
vedolitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 108 mg vedolitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty kynä

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/923/007 (6 x 1 esitetyä kynää)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Entyvio 108 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KANSI (ESITÄYTETTY KYNÄ) (108 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
vedolitsumabi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharma A/S (kuten Takeda-logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Vain kertakäyttöön.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI (108 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Entyvio 108 mg injektio
vedolitsumabi
s.c.

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,68 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Entyvio 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos vedolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Entyvio-valmistetta
3. Miten Entyvio-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Entyvio on

Entyvio sisältää vaikuttavana aineena vedolitsumabia. Vedolitsumabi kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen biologisten lääkkeiden ryhmään.

Miten Entyvio vaikuttaa

Entyvio vaikuttaa salpaamalla valkosolujen pinnalla olevan proteiinin, joka aiheuttaa haavaisen paksusuolitulehduksen, Crohnin taudin ja pussiitin tulehduksen. Tämä vähentää tulehduksen määrää.

Mihin Entyvio-valmistetta käytetään

Entyvio-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien aiheuttamien oireiden hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus
- keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti
- keskivaikea tai vaikea aktiivinen krooninen pussiitti.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta paksusuolella. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta maha-suolikanavassa. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

Pussiitti

Pussiitti eli J-pussin tulehdus aiheuttaa tulehdusta leikkauksen yhteydessä muodostetun pussin limakalvolla, kun haavaista paksusuolitulehdusta on hoidettu leikkauksella. Jos sinulla on pussiitti, sinulle määrätään ehkä ensin antibiootteja. Jos vaste antibioottihoidolle ei ole riittävä, lääkäri voi antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairautesi merkkien ja oireiden vähentämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Entyvio-valmistetta

Älä käytä Entyvio-valmistetta

- jos olet allerginen vedolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen vaikea infektio, kuten tuberkuloosi, verenmyrkytys, vaikeaa ripulia ja oksentelua (maha-suolitulehdus) tai hermoston tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Entyvio-valmistetta.

Käänny välittömästi lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen tämän lääkkeen ensimmäisellä antokerralla, hoidon aikana ja annosten välillä:

- jos sinulla ilmenee näön hämärtymistä, näönmenetystä tai kahtena näkemistä, puhevaikeuksia, käsivarren tai jalan heikkoutta, muutos kävelytavassa tai tasapainovaikeuksia, jatkuvaa puutumista, tuntoaistin heikentymistä tai häviämistä, muistinmenetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla **vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan aivojen sairauden** eli etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) oireita.
- jos sinulla on **infektio** tai epäilet infektiota; sen oireita ovat esim. vilunväreet, palelu, jatkuva yskä tai korkea kuume. Jotkin infektiot voivat muuttua vakaviksi ja jopa hengenvaarallisiksi, jos niitä ei hoideta.
- jos sinulla on **allergisen reaktion tai muun infuusioreaktion** oireita, kuten vinkuva hengitys, hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa, kutinaa, turvotusta tai huimausta. Näitä voi ilmetä infuusion aikana tai sen jälkeen. Tarkempia tietoja infuusioreaktioista ja allergisista reaktioista on kohdassa 4.
- jos olet ottamassa **rokotusta** tai olet äskettäin saanut rokotuksen. Entyvio voi vaikuttaa siihen, miten reagoit rokotteeseen.
- jos sairastat syöpää, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää, voitko edelleen saada Entyvio-valmistetta.
- jos olosi ei parane, sillä vedolitsumabin vaikutuksen alkaminen voi kestää jopa 14 viikkoa joillakin hyvin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Lapset ja nuoret

Entyvio-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska lääkevalmisteen käytöstä tälle ikäryhmälle ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Entyvio

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- Entyvio-valmisteen kanssa ei saa antaa muita immuunijärjestelmää hillitseviä biologisia lääkkeitä, sillä yhteiskäytön vaikutusta ei tiedetä.

Kerro lääkärille, jos olet aiemmin käyttänyt

- natalitsumabia (MS-taudin hoitoon käytettävä lääke), tai
- rituksimabia (tietyn tyyppisten syöpien ja nivelreuman hoitoon käytettävä lääke).

Lääkäri päättää, voidaanko sinulle antaa Entyvio-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Entyvio-valmisteen vaikutuksia raskauteen ei tunneta. Siksi tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Sinun ja lääkärin pitää päättää, onko lääkkeestä saamasi hyöty selvästi suurempi kuin siitä sinulle ja vauvalle koituva riski.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on syytä välttää raskaaksi tulemistä Entyvio-hoidon aikana. Käytä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4,5 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Entyvio kulkeutuu äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa siitä, miten tämä voi vaikuttaa imetettävään lapseen ja maidontuotantoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Entyvio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle aiheutuvat hyödyt ja hoidosta sinulle koituvat hyödyt.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Pienellä määrällä potilaita on esiintynyt huimausta Entyvio-hoidon jälkeen. Jos sinua huimaa, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Entyvio-valmiste annetaan

Paljonko saat Entyvio-valmistetta

Entyvio-hoito on samanlaista hoidettaessa haavaista paksusuolitulehdusta, Crohnin tautia ja pussiittia.

Suosittelun annos on 300 mg Entyvio-valmistetta seuraavasti (ks. alla oleva taulukko):

Hoitokerta (infuusio)	Hoidon (infuusion) ajoitus
Hoito 1	Viikko 0
Hoito 2	2 viikkoa 1. hoidon jälkeen
Hoito 3	6 viikkoa 1. hoidon jälkeen
Jatkohoidot	Joka kahdeksas viikko

Lääkäri voi päättää muuttaa tätä hoito-ohjelmaa sen mukaan, miten hyvin Entyvio tehoaa.

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa infuusion yhteen käsivarren laskimoista laitettun tipan kautta noin 30 minuutin kestoisena infuusiona.
- Kahdella ensimmäisellä infuusiokerralla lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinun tilaasi tarkasti infuusion aikana ja noin 2 tuntia infuusion loppumisen jälkeen. Kaikilla seuraavilla infuusiokerroilla (2 ensimmäisen jälkeen) sinun tilaasi tarkkaillaan infuusion aikana ja noin tunti infuusion loppumisen jälkeen.

Jos Entyvio-infuusio unohtuu tai jää väliin

Jos unohdat hoitokäynnin tai jos se jää väliin, varaa uusi aika mahdollisimman nopeasti.

Jos lopetat Entyvio-valmisteen käytön

Älä lopeta Entyvio-valmisteen käyttöä neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- allergiset reaktiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta), joiden merkkejä ovat hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, ihon kutina, turvotus, pahoinvointi, infuusiokohdan kipu, ihon punoitus, ja
- infektiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä), joiden merkkejä ovat vilunväreet tai palelu, korkea kuume tai ihottuma.

Muut haittavaikutukset

Käänny lääkärin puoleen **niin pian kuin mahdollista**, jos havaitset seuraavia oireita:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- flunssa
- nivelkipu
- päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- keuhkokuume
- *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolen infektio
- kuume
- keuhkoinfektio
- muutokset maksan toiminnassa, suurentuneet maksaentsyymiarvot (näkyvät verikokeissa)
- väsymys
- yskä
- influenssa
- selkäkipu
- kurkkukipu
- nenän sivuonteloiden tulehdus
- kutina
- ihottuma ja punoitus
- raajakipu
- lihaskrampit
- lihasheikkous
- nielutulehdus
- vatsatauti
- peräaukon tulehdus
- peräaukon haavauma
- kovat ulosteet
- vatsan turvotus
- ilmavaivat
- korkea verenpaine
- kihelmöinti tai pistely
- närästys
- peräpukamat
- nenän tukkoisuus
- ekseema
- yöhikoilu
- akne (finnit)
- peräsuolen verenvuoto
- epämiellyttävä tunne rinnassa
- vyöruusu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- karvatupen punoitus ja arkuus
- nielun ja suun hiivatulehdus
- emätintulehdus
- näön hämärtyminen (näön tarkkuuden heikkeneminen)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta)

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia, turvotusta, sydämen sykkeen nopeutumista, hikoilua, verenpaineen laskua, huimauksen tunnetta, tajunnan menetyksen ja pyörtymisen (anafylaktinen reaktio ja anafylaktinen sokki)
- maksatulehdus (hepatiitti). Hepatiitin merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat maksan toimintakokeet, silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus (ikterus), kipu vatsan oikealla puolella ja mustelmat

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hengenahdistusta aiheuttava keuhkosairaus (interstitiaalinen keuhkosairaus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Entyvio-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, eikä potilaan tarvitse itse säilyttää tai käsitellä valmistetta.

Entyvio on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Avaamaton injektiopullo: Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetut ja laimennetut liuokset: Käytä välittömästi. Jos tämä ei ole mahdollista, käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää injektiopullossa enintään 8 tunnin ajan 2 °C–8 °C:een lämpötilassa. 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä laimennettua liuosta voidaan säilyttää enintään 12 tuntia huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa tai enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C) tai enintään 12 tuntia huoneenlämmössä sekä jääkaapissa (2 °C–8 °C) eli yhteensä 24 tuntia. 24 tunnin säilytysjakso voi pitää sisällään käyttökuntoon saatetun liuoksen korkeintaan 8 tunnin säilytysajan injektiopullossa 2 °C–8 °C:een lämpötilassa ja laimennetun liuoksen säilytyksen korkeintaan 12 tunnin ajan infuusiopussissa 20 °C–25 °C:een lämpötilassa, mutta tällöin infuusiopussi on säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) koko 24 tunnin jakson loppuajan. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta on ensin säilytetty injektiopullossa, tämän säilytyksen kesto on vähennettävä infuusiopussissa tapahtuvan säilytyksen sallitusta kokonaiskestoajasta.

Ei saa jäätyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat nesteessä hiukkasia tai värimuutoksia (liuoksen pitää olla kirkasta tai opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista) ennen antoa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entyvio sisältää

- **Vaikuttava aine** on vedolitsumabi. Jokainen injektiopullo sisältää 300 mg vedolitsumabia.
- **Muut aineet** ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, sakkaroosi ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Entyvio on valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, joka on pakattu kumitulpalla ja muovikorkilla varustettuun lasiseen injektiopulloon.
- Yksi Entyvio-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Tel./Tél.: +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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Tämä pakkausseloste on saatavana näkövammaisille tarkoitettussa muodossa, ja sen voi pyytää myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamista ja infuusiota varten

1. Käytä aseptista tekniikkaa, kun valmistat Entyvio-infuusioliuoksen laskimoinfuusiota varten.
2. Poista repäisykorkki injektiopullosta ja pyyhi tulppa alkoholipyyhkeellä. Saata vedolitsumabi käyttövalmiiksi huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) lisäämällä 4,8 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä ruiskulla, jossa on 21–25 G:n neula.
3. Työnnä neula injektiopullon tulpan keskikohdan läpi ja suuntaa neste injektiopullon seinämään vaahdonmuodostumisen estämiseksi.
4. Pyöritä injektiopulloa varovasti vähintään 15 sekunnin ajan. Älä ravista voimakkaasti tai kääntelee ylösalaisin.
5. Anna injektiopullon seistä 20 minuuttia huoneenlämmössä (20 °C–25 °C) niin, että kuiva-aine liukenee kokonaan ja mahdollinen vaahto laskeutuu. Tänä aikana injektiopulloa voidaan pyöritellä ja tarkistaa liukeneminen. Jos kuiva-aine ei ole kokonaan liuennut 20 minuutissa, odota vielä 10 minuuttia.
6. Tarkista käyttövalmiiksi saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen laimentamista. Liuoksen on oltava kirkasta tai opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää, eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Poikkeavan väristä tai hiukkasia sisältävää käyttövalmiiksi saatettua liuosta ei saa käyttää.
7. Kun kuiva-aine on liuennut, käännä pullo varovasti ylösalaisin 3 kertaa.
8. Vedä heti 5 ml (300 mg) käyttövalmiiksi saatettua Entyvio-liuosta ruiskuun, jossa on 21–25 G:n neula.
9. Lisää tämä 5 ml (300 mg) käyttövalmiiksi saatettua Entyvio-liuosta 250 ml:aan steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja sekoita infuusiopussia varovasti (infuusiopussista ei tarvitse vetää pois 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ennen Entyvio-liuoksen lisäämistä). Älä lisää käyttövalmiiseen infuusioliuokseen tai infuusiojärjestelmään mitään muita lääkevalmisteita. Anna infuusioliuos 30 minuutin aikana.

Kun infuusioliuos on saatettu käyttövalmiiksi, se on käytettävä mahdollisimman nopeasti.

	Säilytys	
	Jääkaapissa (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
Käyttökuntoon saatettu liuos injektiopullossa	8 tuntia	Ei saa säilyttää ¹
9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneesteellä laimennettu liuos	24 tuntia ^{2,3}	12 tuntia ²

¹ Käyttökuntoon saattaminen saa viedä enintään 30 min

² Aika perustuu oletukseen, että käyttökuntoon saatettu liuos laimennetaan välittömästi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneesteellä ja sitä säilytetään vain infuusiopussissa. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta on ensin säilytetty injektiopullossa, säilytyksen kesto injektiopullossa on vähennettävä infuusiopussissa tapahtuvan säilytyksen sallitusta kokonaiskestoajasta.

³ Tämä aika voi pitää sisällään enintään 12 tunnin säilytyksen 20 °C–25 °C:een lämpötilassa.

Ei saa jäätyä. Älä säilytä jäljelle jäävää käyttökuntoon saatettua liuosta tai infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

Injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku vedolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta
3. Miten Entyvio-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Entyvio on

Entyvio sisältää vaikuttavana aineena vedolitsumabia. Vedolitsumabi kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen biologisten lääkkeiden ryhmään.

Miten Entyvio vaikuttaa

Entyvio vaikuttaa salpaamalla valkosolujen pinnalla olevan proteiinin, joka aiheuttaa haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin tulehduksen. Tämä vähentää tulehduksen määrää.

Miten Entyvio-valmistetta käytetään

Entyvio-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien aiheuttamien oireiden hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus
- keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta paksusuolessa. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta maha-suolikanavassa. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta

Älä käytä Entyvio-valmistetta

- jos olet allerginen vedolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen vaikea infektio, kuten tuberkuloosi, verenmyrkytys, vaikeaa ripulia ja oksentelua (maha-suolitulehdus) tai hermoston tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta.

Käänny välittömästi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen tämän lääkkeen ensimmäisellä käyttökerralla, hoidon aikana ja annosten välillä:

- jos sinulla ilmenee näön hämärtymistä, näönmenetystä tai kahtena näkemistä, puhevaikeuksia, käsivarren tai jalan heikkoutta, muutos kävelytavassa tai tasapainovaikeuksia, jatkuvaa puutumista, tuntoaistin heikentymistä tai häviämistä, muistinmenetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla **vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan aivojen sairauden** eli etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (**PML**) oireita.
- jos sinulla on **infektio** tai epäilet infektiota; sen oireita ovat esim. vilunväreet, palelu, jatkuva yskä tai korkea kuume. Jotkin infektiot voivat muuttua vakaviksi ja jopa hengenvaarallisiksi, jos niitä ei hoideta.
- jos sinulla on **allergisen reaktion** oireita, kuten vinkuvaa hengitystä, hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa, kutinaa, turvotusta tai huimausta. Tarkempia tietoja allergisista reaktioista on kohdassa 4.
- jos olet ottamassa **rokotusta** tai olet äskettäin saanut rokotuksen. Entyvio voi vaikuttaa siihen, miten reagoit rokotteeseen.
- jos sairastat syöpää, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää, voitko edelleen saada Entyvio-valmistetta.
- jos olosi ei parane, sillä vedolitsumabin vaikutuksen alkaminen voi kestää jopa 14 viikkoa joillakin hyvin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Lapset ja nuoret

Entyvio-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska lääkevalmisteen käytöstä tälle ikäryhmälle ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Entyvio

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- Entyvio-valmisteen kanssa ei saa antaa muita immuunijärjestelmää hillitseviä biologisia lääkkeitä, sillä yhteiskäytön vaikutusta ei tiedetä.

Kerro lääkärille, jos olet aiemmin käyttänyt

- natalitsumabia (MS-taudin hoitoon käytettävä lääke), tai
- rituksimabia (tietyn tyyppisten syöpien ja nivelreuman hoitoon käytettävä lääke).

Lääkäri päättää, voidaanko sinulle antaa Entyvio-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Entyvio-valmisteen vaikutuksia raskauteen ei tunneta. Siksi tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Sinun ja lääkärin pitää päättää, onko lääkkeestä saamasi hyöty selvästi suurempi kuin siitä sinulle ja vauvalle koituva riski.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on syytä välttää raskaaksi tulemistä Entyvio-hoidon aikana. Käytä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4,5 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Entyvio kulkeutuu äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa siitä, miten tämä voi vaikuttaa imettävään lapseen ja maidontuotantoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Entyvio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle aiheutuvat hyödyt ja hoidosta sinulle koituvat hyödyt.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Pienellä määrällä potilaita on esiintynyt huimausta Entyvio-hoidon jälkeen. Jos sinua huimaa, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Entyvio 108 mg -injektioneste, liuos sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Entyvio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinulle tai hoidostasi huolehtivalle henkilölle opastetaan, miten ihon alle pistettäviä Entyvio-injektioita otetaan (ihonalaiset injektiot).

Paljonko saat Entyvio-valmistetta

Entyvio-hoito on samanlaista hoidettaessa haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia.

Suosittelun annos on 108 mg Entyvio-valmistetta ihon alle otettavana ruiskeena joka 2. viikko.

- Hoidon alussa lääkäri antaa ensimmäiset Entyvio-annokset yhteen käsivarren laskimoista laitetun tipan kautta (laskimonsisäinen infuusio) noin 30 minuutin aikana.
- Sen jälkeen kun olet saanut vähintään 2 laskimonsisäistä infuusiota, voit ruveta ottamaan Entyvio-valmistetta ihonalaisena injektiona. Ensimmäinen ihonalainen injektio annetaan seuraavana suunniteltuna laskimoinfuusion antoajankohtana, ja seuraavat sen jälkeen 2 viikon välein.

Entyvio-valmisteen pistäminen

Voit itse ottaa ihonalaiset ruiskeet tai hoidostasi huolehtiva henkilö voi antaa ne sinulle sen jälkeen, kun ruiskeiden ottaminen on neuvottu. Ohjeet ruiskeiden ottamiseen on annettu tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos Entyvio-injektio unohtuu tai jää väliin

Jos unohdat annoksen tai se jää väliin, pistä seuraava annos mahdollisimman pian ja sen jälkeen joka 2. viikko.

Jos lopetat Entyvio-valmisteen käytön

Älä lopeta Entyvio-valmisteen käyttöä neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- allergiset reaktiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta), joiden merkkejä voivat olla hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, ihon kutina, turvotus, pahoinvointi, ihon punoitus
- infektiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä), joiden merkkejä voivat olla vilunväreet tai palelu, korkea kuume tai ihottuma.

Muut haittavaikutukset

Käänny lääkärin puoleen **niin pian kuin mahdollista**, jos havaitset seuraavia oireita:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- flunssa
- nivelkipu
- päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- keuhkokuume
- *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolen infektio
- kuume
- keuhkoinfektio
- muutokset maksan toiminnassa, suurentuneet maksaentsyymiarvot (näkyvät verikokeissa)
- väsymys
- yskä
- influenssa
- selkäkipu
- kurkkukipu
- nenän sivuonteloiden tulehdus
- kutina
- ihottuma ja punoitus
- raajakipu
- lihaskrampit
- lihasheikkous
- nielutulehdus
- vatsatauti
- peräaukon tulehdus
- peräaukon haavauma
- kovat ulosteet
- vatsan turvotus
- ilmavaivat
- korkea verenpaine
- kihelmöinti tai pistely
- närästys
- peräpukamat

- nenän tukkoisuus
- ekseema
- yöhikoilu
- akne (finnit)
- injektiokohdan reaktiot (mm. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- vyöruusu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- karvatupen punoitus ja arkuus
- nielun ja suun hiivatulehdus
- emätintulehdus
- näön hämärtyminen (näön tarkkuuden heikkeneminen)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta)

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia, turvotusta, sydämen sykkeen nopeutumista, hikoilua, verenpaineen laskua, huimauksen tunnetta, tajunnan menetyksen ja pyörtymisen (anafylaktinen reaktio ja anafylaktinen sokki)
- maksatulehdus (hepatiitti). Hepatiitin merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat maksan toimintakokeet, silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus (ikterus), kipu vatsan oikealla puolella ja mustelmat

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hengenahdistusta aiheuttava keuhkosairaus (interstitiaalinen keuhkosairaus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Entyvio on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä esitäytetty ruisku / esitäytetyt ruiskut alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tarvittaessa yhtä esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää poissa jääkaapista suojassa valolta huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 7 vuorokauden ajan. Esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää, jos sitä on säilytetty poissa jääkaapista yli 7 vuorokauden ajan.
- Ei saa jäätyä. Älä jätä esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat nesteessä hiukkasia tai värimuutoksia (nesteessä pitää olla väritöntä tai keltaista) ennen antoa.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entyvio sisältää

- **Vaikuttava aine** on vedolitsumabi. Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 108 mg vedolitsumabia.
- **Muut aineet** ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Entyvio on väritön tai keltainen injektioneste, liuos, joka on pakattu lasiseen esitäytettyyn ruiskuun, joka on varustettu neulan suojalaitteella. Laite aktivoituu ja lukitsee suojuksen neulan päälle, kun ruiske on otettu. Ruiskussa on muovisen vaipan sisällä kuminen neulansuojus sekä kumikorkki.
- Entyvio on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 1 tai 2 esitäytettyä ruiskua, sekä monipakkauksessa, joka sisältää 6 (6 x 1) esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Tel./Tél: +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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 800 800 304
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Tämä pakkausseloste on saatavana näkövammaisille tarkoitettussa muodossa, ja sen voi pyytää myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

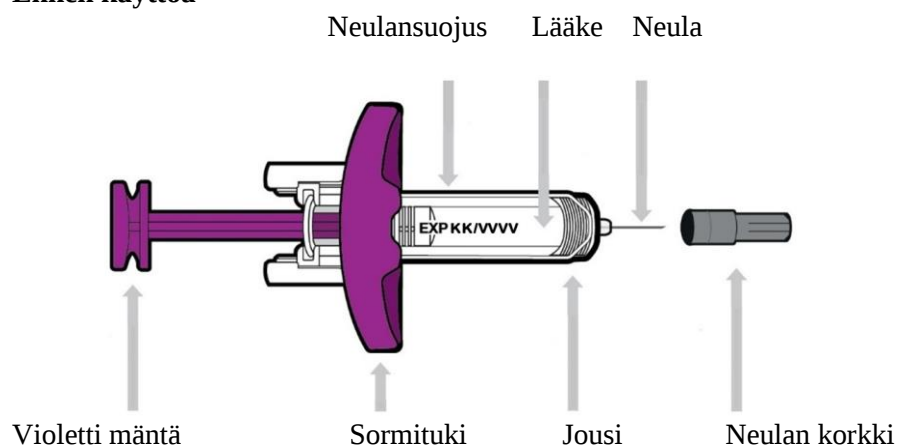
Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttöohjeet:

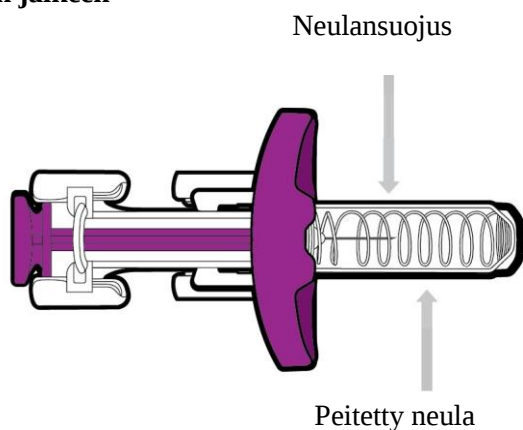
Lue alla olevat ohjeet ennen lääkkeen pistämistä ja noudata niitä. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, miten esitäytettyä Entyvio-ruiskua käytetään, ennen kuin pistät sillä lääkettä ensimmäisen kerran.

Esitäytetty Entyvio-ruisku kerta-annoksen ottamiseen

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen

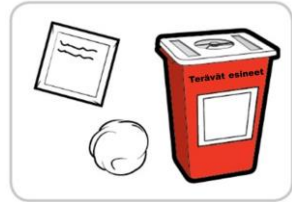


Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on neulansuojus. Se peittää neulan automaattisesti sen jälkeen kun mäntä on painettu mahdollisimman alas ja sitten vapautettu.

1) Aseta kaikki ruiskeen ottamiseen tarvittavat välineet puhtaalle, tasaiselle pinnalle

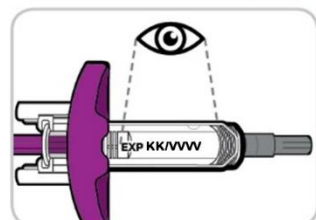
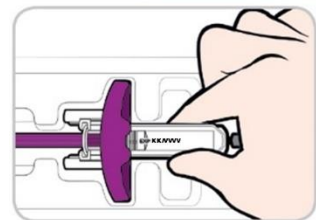
- Ota esitäytetyn ruiskun pakkaus jääkaapista.
- Jos avaat pakkausta ensimmäistä kertaa, varmista, että se on sinetöity asianmukaisesti. **Älä käytä** esitäytettyä ruiskua / esitäytettyjä ruiskuja, jos jokin pakkauksen sineteistä on rikki tai puuttuu.
- Tarkista pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä käytä** valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
- Ota yksi esitäytetty ruisku pois pakkauksesta. Säilytä loput esitäytetyt ruiskut pakkauksessa jääkaapissa.
- Odota **30 minuuttia**, jotta esitäytetty ruisku lämpenee huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla tavoin.
- **Älä** jätä esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ota esitäytettyä ruiskua pois muovipakkauksesta ennen kuin olet valmis pistämään lääkettä.
- Lisäksi tarvitset
 - Alkoholitaitoksia
 - Pumpulia tai sideharsoa
 - Teräville esineille tarkoitetun säiliön

Odota 30 minuuttia



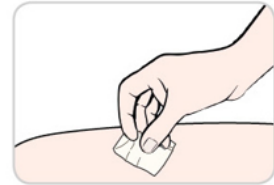
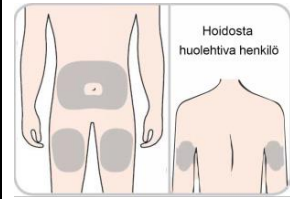
2) Avaa esitäytetyn ruiskun pakkaus ja tarkasta ruisku

- Pese kätesi.
- Poista paperi muovipakkauksen päältä ja nosta esitäytetty ruisku pois pakkauksesta ottamalla kiinni sen rungosta.
 - **Älä** koske violettiin määntä tai nosta ruiskua siitä.
 - **Älä** poista neulan korkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkettä.
- Tarkista, että esitäytetyssä ruiskussa ei ole vauriota.
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos jokin sen osa on vaurioitunut.
- Tarkista ruiskuun merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
 - **Älä** käytä valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
- Tarkastele lääkettä. Sen pitäisi olla väritöntä tai keltaista.
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos lääkeaine on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.
- Ruiskussa voi näkyä ilmakuplia. Se on normaalia.
 - **Älä** yritä poistaa ilmakuplia esitäytetystä ruiskusta.
 - **Älä** ravista ruiskua.



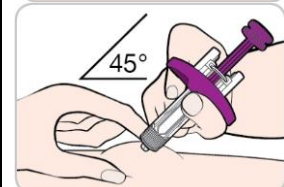
3) Valmistele pistoskohta

- **Valitse pistoskohta** paljaalta iholta joltakin seuraavista alueista:
 - Reisien etuosa, tai
 - Vatsan alue lukuun ottamatta aluetta 5 cm:n säteellä navasta, tai
 - Olkavarren takaosa (vain silloin kun hoidostasi huolehtiva henkilö antaa ruiskeen).
- Valitse jokaisella pistoskerralla eri alue tai eri kohta samalta alueelta.
 - **Älä** pistä lääkettä sellaiseen kohtaan, missä on luomi, arpi, mustelma tai aristavaa, kovaa, punoittavaa tai vaurioitunutta ihoa.
- Pyyhi valitsemasi kohta alkoholitaitoksella. Anna ihon kuivua.
 - **Älä** kosketa pistoskohdan ihoa enää ennen lääkkeen pistämistä.



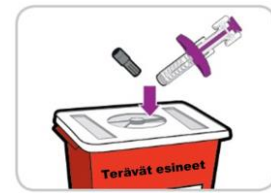
4) Pistä Entyvio-valmistetta

- Poista neulan korkki vetämällä se suoraan pois.
 - **Älä** kosketa violettiä määntä tai vedä sitä taaksepäin.
 - Neulan kärjessä voi näkyä tippa lääkeainetta. Se on normaalia.
 - **Älä** kosketa neulaa tai laita korkkia takaisin sen päälle.
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut.
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos sen neula on vääntynyt tai rikkoutunut.
- Heitä korkki pois.
- Pidä esitäytettyä ruiskua yhdessä kädessä ja nipistä ihoa pistoskohdan ympäriltä toisella kädellä.
 - Pidä nipistysote niin kauan, että lääke on kokonaan pistetty.
- Työnnä neula noin **45 asteen kulmassa** kokonaan sormiesi väliin nipistetyn ihon sisään.
- **Paina mäntää alas niin pitkälle kuin se menee** pistääksesi koko lääkeannoksen.
 - Pidä mäntää alas painettuna ja vedä neula pois ihosta.
- **Ota peukalo pois männän päältä**, jolloin neulansuojus pääsee peittämään neulan.
- Pistoskohdassa voi näkyä pieni määrä verta. Paina siinä tapauksessa ihoa pumpulilla tai sideharsolla.



5) Heitä pois käyttämäsi välineet

- Laita käytetty esitäytetty ruisku välittömästi käytön jälkeen pistonkestävään astiaan, kuten teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.
 - Hävitä terävät esineet paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Muut roskat voi heittää kotitalousjätteisiin.



Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Entyvio 108 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä vedolitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta
3. Miten Entyvio-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Entyvio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Entyvio on

Entyvio sisältää vaikuttavana aineena vedolitsumabia. Vedolitsumabi kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen biologisten lääkkeiden ryhmään.

Miten Entyvio vaikuttaa

Entyvio vaikuttaa salpaamalla valkosolujen pinnalla olevan proteiinin, joka aiheuttaa haavaisen paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin tulehduksen. Tämä vähentää tulehduksen määrää.

Miten Entyvio-valmistetta käytetään

Entyvio-valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien aiheuttamien oireiden hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus
- keskivaikea tai vaikea aktiivinen Crohnin tauti.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta paksusuolessa. Jos sairastat haavaista paksusuolitulehdusta, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on sairaus, joka aiheuttaa tulehdusta maha-suolikanavassa. Jos sairastat Crohnin tautia, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näille lääkkeille ei ole riittävän hyvä tai et siedä niitä, lääkäri saattaa antaa sinulle Entyvio-valmistetta sairauden oireiden vähentämiseksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta

Älä käytä Entyvio-valmistetta

- jos olet allerginen vedolitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen vaikea infektio, kuten tuberkuloosi, verenmyrkytys, vaikeaa ripulia ja oksentelua (maha-suolitulehdus) tai hermoston tulehdus.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Entyvio-valmistetta.

Käänny välittömästi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen tämän lääkkeen ensimmäisellä käyttökerralla, hoidon aikana ja annosten välillä:

- jos sinulla ilmenee näön hämärtymistä, näönmenetystä tai kahtena näkemistä, puhevaikeuksia, käsivarren tai jalan heikkoutta, muutos kävelytavassa tai tasapainovaikeuksia, jatkuvaa puutumista, tuntoaistin heikentymistä tai häviämistä, muistinmenetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla **vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan aivojen sairauden** eli etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian (**PML**) oireita.
- jos sinulla on **infektio** tai epäilet infektiota; sen oireita ovat esim. vilunväreet, palelu, jatkuva yskä tai korkea kuume. Jotkin infektiot voivat muuttua vakaviksi ja jopa hengenvaarallisiksi, jos niitä ei hoideta.
- jos sinulla on **allergisen reaktion** oireita, kuten vinkuvaa hengitystä, hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa, kutinaa, turvotusta tai huimausta. Tarkempia tietoja allergisista reaktioista on kohdassa 4.
- jos olet ottamassa **rokotusta** tai olet äskettäin saanut rokotuksen. Entyvio voi vaikuttaa siihen, miten reagoit rokotteeseen.
- jos sairastat syöpää, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää, voitko edelleen saada Entyvio-valmistetta.
- jos olosi ei parane, sillä vedolitsumabin vaikutuksen alkaminen voi kestää jopa 14 viikkoa joillakin hyvin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla.

Lapset ja nuoret

Entyvio-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) ei suositella, koska lääkevalmisteen käytöstä tälle ikäryhmälle ei ole tarpeeksi tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Entyvio

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- Entyvio-valmisteen kanssa ei saa antaa muita immuunijärjestelmää hillitseviä biologisia lääkkeitä, sillä yhteiskäytön vaikutusta ei tiedetä.

Kerro lääkärille, jos olet aiemmin käyttänyt

- natalitsumabia (MS-taudin hoitoon käytettävä lääke), tai
- rituksimabia (tietyn tyyppisten syöpien ja nivelreuman hoitoon käytettävä lääke).

Lääkäri päättää, voidaanko sinulle antaa Entyvio-valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Entyvio-valmisteen vaikutuksia raskauteen ei tunneta. Siksi tämän lääkkeen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Sinun ja lääkärin pitää päättää, onko lääkkeestä saamasi hyöty selvästi suurempi kuin siitä sinulle ja vauvalle koituva riski.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on syytä välttää raskaaksi tulemistä Entyvio-hoidon aikana. Käytä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4,5 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Entyvio kulkeutuu äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa siitä, miten tämä voi vaikuttaa imetettävään lapseen ja maidontuotantoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Entyvio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle aiheutuvat hyödyt ja hoidosta sinulle koituvat hyödyt.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Pienellä määrällä potilaita on esiintynyt huimausta Entyvio-hoidon jälkeen. Jos sinua huimaa, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

Entyvio 108 mg -injektioneste, liuos sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Entyvio-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinulle tai hoidostasi huolehtivalle henkilölle opastetaan, miten ihon alle pistettäviä Entyvio-injektioita otetaan (ihonalaiset injektiot).

Paljonko saat Entyvio-valmistetta

Entyvio-hoito on samanlaista hoidettaessa haavaista paksusuolitulehdusta ja Crohnin tautia.

Suosittelun annos on 108 mg Entyvio-valmistetta ihon alle otettavana ruiskeena joka 2. viikko.

- Hoidon alussa lääkäri antaa ensimmäiset Entyvio-annokset yhteen käsivarren laskimoista laitetun tipan kautta (laskimonsisäinen infuusio) noin 30 minuutin aikana.
- Sen jälkeen kun olet saanut vähintään 2 laskimonsisäistä infuusiota, voit ruveta ottamaan Entyvio-valmistetta ihonalaisena injektiona. Ensimmäinen ihonalainen injektio annetaan seuraavana suunniteltuna laskimoinfuusion antoajankohtana, ja seuraavat sen jälkeen 2 viikon välein.

Entyvio-valmisteen pistäminen

Voit itse ottaa ihonalaiset ruiskeet tai hoidostasi huolehtiva henkilö voi antaa ne sinulle sen jälkeen, kun ruiskeen ottaminen on neuvottu. Ohjeet ruiskeiden ottamiseen on annettu tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos Entyvio-injektio unohtuu tai jää väliin

Jos unohdat annoksen tai se jää väliin, pistä seuraava annos mahdollisimman pian ja sen jälkeen joka 2. viikko.

Jos lopetat Entyvio-valmisteen käytön

Älä lopeta Entyvio-valmisteen käyttöä neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita:

- allergiset reaktiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta), joiden merkkejä voivat olla hengityksen vinkuminen ja hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, ihon kutina, turvotus, pahoinvointi, ihon punoitus, ja
- infektiot (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä), joiden merkkejä voivat olla vilunväreet tai palelu, korkea kuume tai ihottuma.

Muut haittavaikutukset

Käänny lääkärin puoleen **niin pian kuin mahdollista**, jos havaitset seuraavia oireita:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- flunssa
- nivelkipu
- päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- keuhkokuume
- *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttama paksusuolen infektio
- kuume
- keuhkoinfektio
- muutokset maksan toiminnassa, suurentuneet maksaentsyymiarvot (näkyvät verikokeissa)
- väsymys
- yskä
- influenssa
- selkäkipu
- kurkkukipu
- nenän sivuonteloiden tulehdus
- kutina
- ihottuma ja punoitus
- raajakipu
- lihaskrampit
- lihasheikkous
- nielutulehdus
- vatsatauti
- peräaukon tulehdus
- peräaukon haavauma
- kovat ulosteet
- vatsan turvotus
- ilmavaivat
- korkea verenpaine
- kihelmöinti tai pistely
- närästys
- peräpukamat

- nenän tukkoisuus
- ekseema
- yöhikoilu
- akne (finnit)
- injektiokohdan reaktiot (mm. kipu, turvotus, punoitus tai kutina)
- vyöruusu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- karvatupen punoitus ja arkuus
- nielun ja suun hiivatulehdus
- emätintulehdus
- näön hämärtyminen (näön tarkkuuden heikkeneminen)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta)

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia, turvotusta, sydämen sykkeen nopeutumista, hikoilua, verenpaineen laskua, huimauksen tunnetta, tajunnan menetyksen ja pyörtymisen (anafylaktinen reaktio ja anafylaktinen sokki)
- maksatulehdus (hepatiitti). Hepatiitin merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat maksan toimintakokeet, silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuus (ikterus), kipu vatsan oikealla puolella ja mustelmat

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hengenahdistusta aiheuttava keuhkosairaus (interstitiaalinen keuhkosairaus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Entyvio-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Entyvio on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytä esitäytetty kynä / esitäytetyt kynät alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tarvittaessa yhtä esitäytettyä kynää voidaan säilyttää poissa jääkaapista suojassa valolta huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 7 vuorokauden ajan. Esitäytettyä kynää ei saa käyttää, jos sitä on säilytetty poissa jääkaapista yli 7 vuorokauden ajan.
- Ei saa jäätyä. Älä jätä esitäytettyä kynää suoraan auringonvaloon.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat nesteessä hiukkasia tai värimuutoksia (nesteeseen pitää olla väritöntä tai keltaista) ennen antoa.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Entyvio sisältää

- **Vaikuttava aine** on vedolitsumabi. Jokainen esitäytetty kynä sisältää 108 mg vedolitsumabia.

- **Muut aineet** ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Entyvio on väritön tai keltainen injektioneste, liuos, joka on pakattu lasiseen esitäytettyyn kynään. Kynässä on automaattinen neulansuojus, joka lukittuu neulan päälle, kun kynä poistetaan pistoskohdasta.
- Entyvio on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 1 tai 2 esitäytettyä kynää, sekä monipakkauksessa, joka sisältää 6 (6 x 1) esitäytettyä kynää. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Tel./Tél.: +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 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Tämä pakkausseloste on saatavana näkövammaisille tarkoitettussa muodossa, ja sen voi pyytää myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttöohjeet:

Lue alla olevat ohjeet ennen lääkkeen pistämistä ja noudata niitä. Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, miten esitäytettyä Entyvio-kynää käytetään, ennen kuin pistät sillä lääkettä ensimmäisen kerran.

Esitäytetty Entyvio-kynä kerta-annoksen ottamiseen

Ennen käyttöä

Violetti korkki

Ikkuna

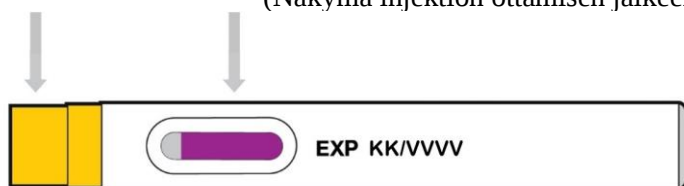


Käytön jälkeen

Keltainen neulansuojus

Ikkuna

(Näkymä injektion ottamisen jälkeen)



1) Aseta kaikki ruiskeen ottamiseen tarvittavat välineet puhtaalle, tasaiselle pinnalle

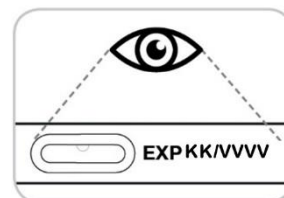
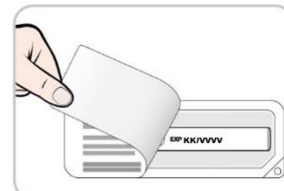
- Ota esitäytetyn kynän pakkaus jääkaapista.
 - Jos avaat pakkausta ensimmäistä kertaa, varmista, että se on sinetöity asianmukaisesti. **Älä käytä** esitäytettyä kynää / esitäytettyjä kyniä, jos jokin pakkauksen sineteistä on rikki tai puuttuu.
 - Tarkista pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). **Älä käytä** valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
 - Ota yksi esitäytetty kynä pois pakkauksesta. Säilytä loput esitäytetyt kynät pakkauksessa jääkaapissa.
- Odota **30 minuuttia**, jotta esitäytetty kynä lämpenee huoneenlämpöiseksi.
 - **Älä** lämmitä esitäytettyä kynää millään muulla tavoin.
 - **Älä** jätä esitäytettyä kynää suoraan auringonvaloon.
 - **Älä** ota esitäytettyä kynää pois muovipakkauksesta ennen kuin olet valmis pistämään lääkettä.
- Lisäksi tarvitset
 - Alkoholitaitoksia
 - Pumpulia tai sideharsoa
 - Käytetyille neuloille tarkoitettua säiliön

Odota 30 minuuttia



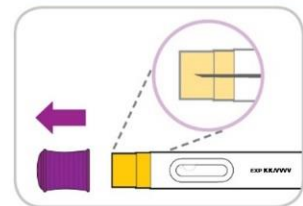
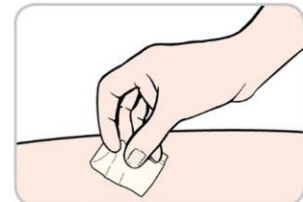
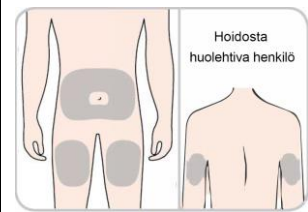
2) Avaa esitäytetyn kynän pakkaus ja tarkasta kynä

- Pese kätesi.
- Poista paperi muovipakkauksen päältä ja nosta esitäytetty kynä pois pakkauksesta.
- Tarkista, että esitäytetyssä kynässä ei ole vauriota.
 - **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos jokin sen osa on vaurioitunut.
- Tarkista kynään merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
 - **Älä** käytä valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.
 - Tarkastele lääkettä. Sen pitäisi olla väritöntä tai keltaista.
 - **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos lääkeaine on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.
- Esitäytetyssä kynässä voi näkyä ilmakuplia. Se on normaalia.
 - **Älä** ravista kynää.



3) Valmistele pistoskohta

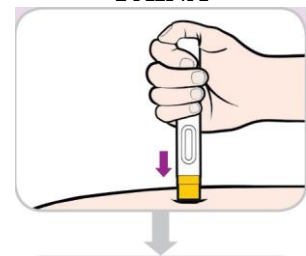
- **Valitse pistoskohta** paljaalta iholta joltakin seuraavista alueista:
 - Reisien etuosa, tai
 - Vatsan alue lukuun ottamatta aluetta 5 cm:n säteellä navasta, tai
 - Olkavarren takaosa (vain silloin kun hoidostasi huolehtiva henkilö antaa ruiskeen).
- Valitse jokaisella pistoskerralla eri alue tai eri kohta samalta alueelta.
 - **Älä** pistä lääkettä sellaiseen kohtaan, missä on luomi, arpi, mustelma tai aristavaa, kovaa, punoittavaa tai vaurioitunutta ihoa.
- Pyyhi valitsemasi kohta alkoholitaitoksella. Anna ihon kuivua.
 - **Älä** kosketa pistoskohdan ihoa enää ennen lääkkeen pistämistä.
- Poista violetti korkki suoraan vetämällä ja heitä pois.
 - **Älä** koske tai paina keltaista neulansuojusta peukalolla, muilla sormilla tai kädellä.
 - **Älä** laita korkkia uudelleen esitetytyn kynän päälle.
 - **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut.



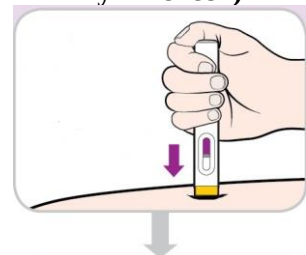
4) Pistä Entyvio-valmistetta

- Pidä esitäytettyä kynää kädessä niin, että näet ikkunan.
- Aseta esitäytetty kynä pistoskohtaan **90 asteen kulmassa**.
 - Varmista, että kynän **keltainen pää on pistoskohtaan päin**.
 - **Älä** paina kynää ennen kuin olet valmis ottamaan ruiskeen.
- **Paina esitäytettyä kynää niin alas kuin se menee** ja aloita näin ruiskeen ottaminen.
- **Pidä kynä paikallaan ja laske kymmeneen** samalla kun painat edelleen kynää tasaisella paineella. Näin saat koko lääkeaineannoksen.
 - Saatat kuulla 2 naksahdusta, yhden ruiskeen ottamisen alussa ja toisen ruiskeen ottamisen loppuvaiheessa.
- **Varmista, että ikkuna on kokonaan violetti** ennen kuin lopetat painamisen.
 - Ikkunasta näkyy pieni harmaa alue. Se on normaalia.
- Nosta esitäytetty kynä pois pistoskohdasta.
 - Keltainen neulansuojus putoaa alas ja lukittuu neulan päälle.
 - Jos ikkuna ei täyty kokonaan, ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan. Et ehkä ole saanut koko lääkeannosta.
- Pistoskohdassa voi näkyä pieni määrä verta. Paina siinä tapauksessa ihoa pumpulilla tai sideharsolla.

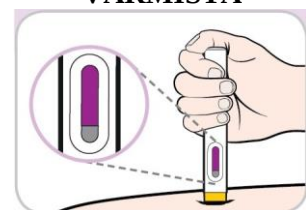
PAINA



PIDÄ (laske kymmeneen)

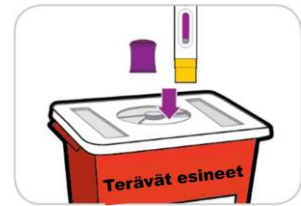


VARMISTA



5) Heitä pois käyttämäsi välineet

- Laita käytetty esitäytetty kynä välittömästi käytön jälkeen pistonkestävään astiaan, kuten teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.
 - Hävitä terävät välineet paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- Muut roskat voi heittää kotitalousjätteisiin.



LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt vedolitsumabia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon maksavaurioista saatavana olevat tiedot, jotka ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista, joista osaan liittyi läheinen ajallinen yhteys, sekä oireiden häviämisen hoidon lopettamisen jälkeen ja/tai oireiden uusiutumisen hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen, PRAC katsoo, että vedolitsumabin ja suurentuneiden maksaentsyymiarvojen ja maksatulehduksen välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Yliherkkyyssreaktioita ilmeni siirryttäessä ihon alle (SC) annettavasta lääkemuodosta laskimoon (IV) annettavaan lääkemuotoon kahdeksassa spontaanissa tapauksessa, jotka ilmoitettiin tämän PSUR-jakson aikana, ja Ranskassa tehdyn, vedolitsumabia koskevan, alueellisen lääketurvakeskuksen suorittaman kansallisen selvityksen yhteydessä, jossa tunnistettiin neljä asiaan liittyvää julkaisua. Näissä tapauksissa ilmoitettiin välittömiin yliherkkyyssreaktioihin liittyneistä haittatapahtumista tilanteissa, joissa laskimoon annettava vedolitsumabihoito aloitettiin uudelleen ihon alle annettavan hoidon jälkeen. Kuusi tapausta oli vakavia ja yksi niistä oli anafylaktinen reaktio, ja loput kaksi tapausta eivät olleet vakavia. PRAC katsoo, että laskimoon annettavan lääkemuodon valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 olevan, yliherkkyyttä koskevan varoituksen yhteydessä on mainittava, että tapauksia on esiintynyt lääkemuodon vaihtamisen yhteydessä, eli tämänhetkistä varoitusta potilaiden tarkkailusta yliherkkyyssreaktioiden merkkien havaitsemiseksi on vahvistettava.

PRAC toteaa, että vedolitsumabia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Vedolitsumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että vedolitsumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.