

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg vedolizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

60 mg vedolizumabot tartalmaz feloldás után milliliterenként.

A vedolizumab egy humanizált IgG₁ monoklonális antitest, amelyet kínaihörcsög-ovarium- (Chinese hamster ovarium – CHO) sejtekben állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált korong vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Colitis ulcerosa

Az Entyvio közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.

Crohn-betegség

Az Entyvio közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.

Pouchitis

Az Entyvio közepesen súlyos, súlyos aktivitású krónikus pouchitisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik átestek proctocolectomián és akiknél ileum-pouch anális anastomosist alakítottak ki colitis ulcerosa miatt, és nem alakult ki megfelelő terápiás válasz vagy megszűnt a terápiás válasz az antibiotikum-kezelésre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a colitis ulcerosa, a Crohn-betegség és a pouchitis diagnosztizálásában és kezelésében jártas egészségügyi szakembereknek kell megkezdnie és felügyelnie (lásd 4.4 pont). A betegeknél át kell adni a betegtájékoztatót.

Adagolás

Colitis ulcerosa

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab ajánlott adagolási rendje: 300 mg intravénás infúzióban beadva a 0., a 2., valamint a 6. héten, majd ezt követően nyolchetente.

Amennyiben colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a 10. hétre sem mutatkozik terápiás előny, a terápiát le kell állítani (lásd 5.1 pont).

Néhány olyan betegnél, akiknél csökkenés tapasztalható a terápiás válaszban, előnyös lehet az intravénásan alkalmazott 300 mg vedolizumab adagolási gyakoriságának emelése négyhetenkéntire.

A vedolizumab-kezelésre reagáló betegeknél a kortikoszteroidok dózisát csökkenteni lehet és/vagy adagolásukat el lehet hagyni az ellátási standardnak megfelelően.

Ismételt kezelés

Amennyiben megszakították a kezelést, és az intravénás vedolizumab-kezelés újakezdésére van szükség, mérlegelhető a négyhetente történő alkalmazás (lásd 5.1 pont). A kezelés felfüggesztésének időtartama legfeljebb 1 évre terjedt ki a klinikai vizsgálatok során. A vedolizumabbal végzett ismételt kezelés során visszatért a hatásosság anélkül, hogy növekedés mutatkozott volna a mellékhatások vagy az infúziós reakciók előfordulásában (lásd 4.8 pont).

Crohn-betegség

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab ajánlott adagolási rendje 300 mg intravénás infúzióban beadva a 0., a 2., valamint a 6. héten, majd ezt követően nyolchetente.

Azoknak a Crohn-betegeknek, akiknél nem mutatkozik terápiás válasz, előnyös lehet egy intravénásan alkalmazott vedolizumab dózis a 10. héten (lásd 4.4 pont). A kezelésre reagáló betegeknél a 14. héttől nyolchetente kell folytatni a terápiát. Crohn-betegek esetében le kell állítani a terápiát, ha a 14. hétre sem figyelhető meg terápiás előny (lásd 5.1 pont).

Néhány olyan betegnél, akiknél csökkenés tapasztalható a terápiás válaszban, előnyös lehet az intravénásan alkalmazott vedolizumab 300 mg adagolási gyakoriságának emelése négyhetenkéntire.

A vedolizumab-kezelésre reagáló betegeknél a kortikoszteroidok dózisát csökkenteni lehet és/vagy adagolásukat el lehet hagyni az ellátási standardnak megfelelően.

Ismételt kezelés

Amennyiben megszakítják a kezelést, és az intravénás vedolizumab-kezelés újakezdésére van szükség, mérlegelhető a négyhetente történő alkalmazás (lásd 5.1 pont). A kezelés felfüggesztésének időtartama legfeljebb 1 évre terjedt ki a klinikai vizsgálatok során. A vedolizumabbal végzett ismételt kezelés során visszatért a hatásosság anélkül, hogy növekedés mutatkozott volna a mellékhatások vagy az infúziós reakciók előfordulásában (lásd 4.8 pont).

Pouchitis

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab ajánlott adagolási rendje: 300 mg intravénás infúzióban beadva a 0., a 2., valamint a 6. héten, majd ezt követően nyolchetente.

A vedolizumab-kezelést a betegség kezelésére szolgáló, protokoll szerinti antibiotikummal (pl. négyhetes ciprofloxacín-kezelés) párhuzamosan kell megkezdeni (lásd 5.1 pont).

Mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését, ha a vedolizumab-kezelés 14. hetére sem figyelhető meg terápiás előny.

Ismételt kezelés

Nem állnak rendelkezésre adatok a pouchitis-ben szenvedő betegek ismételt kezelésével kapcsolatosan.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél nincs szükség a dózis módosítására. Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak életkori hatást (lásd 5.2 pont).

Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek

A vedolizumabot ebben a betegpopulációban nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Gyermekek és serdülők

A vedolizumab biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz kizárólag intravénás alkalmazásra szolgál. Intravénás beadása előtt fel kell oldani, és tovább kell hígítani.

Az Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítményt intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt kell beadni. A betegeket ellenőrizni kell az infúzió beadása közben és után (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer a beadás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd 6.6 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos, aktív fertőzések, például tuberculosis (tbc), sepsis, cytomegalovírus-fertőzés, listeriosis, valamint opportunist fertőzések, például progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vedolizumabot intravénásan az esetlegesen előforduló akut túlérzékenységi reakciók, köztük anaphylaxia kezelését lehetővé tevő egészségügyi ellátás keretében kell alkalmazni. A vedolizumab intravénás alkalmazásakor a megfelelő monitorozásnak és a szupportív orvosi beavatkozásoknak azonnal elérhetőnek kell lenniük. Minden beteget folyamatos megfigyelés alatt kell tartani az egyes infúziók beadása során. Az első 2 infúziónál az infúzió beadásának befejezése utáni körülbelül 2 órán át is megfigyelés alatt kell tartani a betegeket az akut túlérzékenységi reakciók okozta jelek és tünetek észlelése érdekében. Az összes további infúziónál az infundálás befejezése után körülbelül 1 órán át kell megfigyelni a betegeket.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infúziós reakciók és túlérzékenységi reakciók

A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során infúzióval összefüggő reakciókat (infusion-related reactions – IRR) és túlérzékenységi reakciókat jelentettek, melyek többsége súlyosságát tekintve enyhe vagy közepesen súlyos volt (lásd 4.8 pont). Túlérzékenységi reakciókról számoltak be olyan betegeknél is, akiket subcután alkalmazásról intravénás alkalmazásra állítottak át.

Ha súlyos IRR, anaphylaxiás reakció vagy egyéb súlyos reakció lép fel, akkor az Entyvio beadását azonnal le kell állítani, és megfelelő kezelést kell kezdeni (például adrenalin és antihisztaminok) (lásd 4.3 pont).

Amennyiben enyhe vagy közepesen súlyos IRR fordul elő, csökkenthető az infúzió sebessége vagy felfüggeszthető az infúzió, és megfelelő kezelést lehet kezdeni. Amint csillapodott az enyhe vagy közepesen súlyos IRR, folytatni kell az infúziót. Azoknál a betegeknél, akik már tapasztaltak vedolizumabra enyhe/középsúlyos IRR-t, a következő infúzió előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a premedikáció (például antihisztamin, hidrokortizon és/vagy paracetamol) lehetőségét a kockázatok minimalizálása érdekében (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

A vedolizumab egy bélre szelektív integrin-antagonista, aminek nincs kimutatott szisztémás immunuszuppresszív hatása (lásd 5.1 pont).

A kezelőorvosnak tudatában kell lennie, hogy potenciálisan fokozott az opportunista fertőzések, illetve olyan fertőzések kockázata, amelyeknél a bélrendszer a védekező barrier (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél aktív, súlyos fertőzés zajlik, a vedolizumab-kezelést csak a fertőzés megfékezése után szabad megkezdeni, továbbá a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél a vedolizumabbal végzett tartós kezelés során súlyos fertőzés fordul elő. Körültekintően kell eljárni, ha olyan betegnél mérlegelik a vedolizumab alkalmazását, aki súlyos, krónikus fertőzésben szenved, vagy anamnézisében súlyos, visszatérő fertőzések szerepelnek. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a fertőzések esetleges kialakulását a kezelés előtt, alatt és után.

A vedolizumab aktív tuberculosisban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A vedolizumab-kezelés megkezdése előtt a helyi gyakorlatnak megfelelően szűrni kell a betegeknél a tuberculosis. Látens tuberculosis diagnosztizálása esetén a vedolizumab-kezelés megkezdése előtt megfelelő antituberculosicus kezelést kell indítani a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ha folyamatban lévő vedolizumab-kezelés alatt diagnosztizálnak tbc-t a betegnél, akkor a vedolizumab-kezelést a tbc-fertőzés elmúlásáig le kell állítani.

Néhány integrin-antagonistát és néhány szisztémás immunuszuppresszív szer progresszív multifocalis leukoencephalopathiával (PML) társult, ami a John Cunningham- (JC) vírus által okozott ritka, és gyakran halálos opportunista fertőzés. A vedolizumab a bélbe irányuló homing jelenséget mutató lymphocytaon expresszált $\alpha_4\beta_7$ -integrinhez kötődve immunuszuppresszív hatást fejt ki kifejezetten a bélre. Bár egészséges egyéneknél nem észleltek szisztémás immunuszuppresszív hatást, a szisztémás immunrendszer működésre gyakorolt hatás gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél nem ismert.

Az egészségügyi szakembereknek ellenőrizniük kell a vedolizumab-kezelés alatt álló betegeknél minden újonnan kezdődő vagy rosszabbodó neurológiai jelet és tünetet, és ezek megjelenése esetén mérlegelniük kell a beteg neurológushoz utalását. Amennyiben PML gyanúja merül fel, a vedolizumab-kezelést fel kell függeszteni, a diagnózis igazolása esetén pedig végleg abba kell hagyni a kezelést.

Rosszindulatú daganatok

A rosszindulatú daganatok kockázata colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél fokozott. Az immunmoduláns gyógyszerek fokozhatják a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát (4.8 pont).

Biológiai készítmények korábbi és egyidejű alkalmazása

Korábban natalizumabbal vagy rituximabbal kezelt betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre a vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok adatai. Óvatosság szükséges, ha ilyen betegeknél a vedolizumab alkalmazását tervezik.

A korábban natalizumabbal kezelt betegeknél általában legalább 12 hetet kell várni a vedolizumab-kezelés megkezdése előtt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota másként indokolja.

A vedolizumab és biológiai immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok. Ezért ilyen betegeknél nem ajánlott a vedolizumab alkalmazása.

Élő és orális vakcinák

Egy egészséges önkéntesek körében végzett, placebokontrollos vizsgálat során a vedolizumab egyszeri 750 mg-os dózisa nem csökkentette a hepatitis B-vírral szemben védő immunitás arányát rekombináns hepatitis B felszíni antigén 3 dóziséval végzett intramuscularis oltásban részesült vizsgálati alanyoknál. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik vedolizumabot kaptak, alacsonyabb volt a szerokonverziós ráta előtt, orális kolera vakcina beadását követően. Az egyéb orális és nasális vakcinákra gyakorolt hatás nem ismert. A vedolizumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott minden betegnek beadni az érvényben lévő immunizációs irányelvek szerint szükséges oltásokat. A vedolizumab-kezelésben részesülő betegek továbbra is kaphatnak élő kórokozót tartalmazó vakcinákat. Vedolizumab-kezelésben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a fertőzés élő vakcinák általi szekunder transzmissziójáról. Az influenza elleni oltást injekcióban kell beadni a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően. Egyéb élő vakcinát csak akkor szabad a vedolizumabbal egyidejűleg beadni, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a kockázatokat.

A Crohn-betegség remissziójának indukciója

A Crohn-betegség remissziójának indukciója néhány betegnél akár 14 hétig is eltarthat. Ennek oka nem teljesen ismert, és valószínűleg összefüggésben van a hatásmechanizmussal. Ezt főként a kezdetkor súlyos, aktív betegségben szenvedő, TNF α -gátlókkal korábban nem kezeltéknél kell figyelembe venni (lásd még 5.1 pont).

A Crohn-betegség klinikai vizsgálatainak feltáró alcsoport-analízisei arra utaltak, hogy a vedolizumab esetleg kevésbé lehet hatásos a Crohn-betegség indukciójában azon betegeknél, akiknél egyidejű kortikoszteroid-kezelés nélkül alkalmazták, mint azon betegeknél, akik már kaptak egyidejűleg kortikoszteroidokat (az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásától függetlenül; lásd 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A vedolizumabot vizsgálták olyan colitis ulcerosás és Crohn-beteg felnőtteknél, akik kortikoszteroidokat, immunmodulátorokat (azatioprin, 6-merkaptopurin és metotrexát), valamint aminoszalicilátokat alkalmaztak egyidejűleg. A populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy ezeknek a szereknek az együttléte nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást a vedolizumab farmakokinetikájára.

Pouchitisben szenvedő felnőtt betegeknél a vedolizumabot antibiotikumokkal együtt alkalmazták (lásd 5.1 pont). A vedolizumab farmakokinetikáját pouchitisben szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

A vedolizumabnak a gyakran egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Védőoltások

Élő vakcinák, különösen élő orális vakcinák vedolizumab-kezeléssel egyidejű alkalmazása esetén körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Entyvio-kezelés alatt, valamint az utolsó kezelés után még legalább 18 héten át.

Terhesség

A vedolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Egy kisebb prospektív megfigyeléses vizsgálatban a súlyos születési rendellenességek aránya 7,4% volt 99, colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, vedolizumabbal kezelt nő esetében, illetve 5,6% 76, colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, egyéb biológiai hatóanyaggal kezelt nő esetében (korigált relatív kockázat [RR]: 1,07; 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,33; 3,52).

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Megelőző intézkedésként lehetőség szerint kerülni kell a vedolizumab alkalmazását a terhesség alatt, kivéve amennyiben az előnyök egyértelműen felülmúlják az anyára és a magzatra nézve fennálló potenciális kockázatot.

Szoptatás

A vedolizumabot kimutatták az anyatejben. A vedolizumab szoptatott csecsemőkre kifejtett hatása és a tejtermelésre gyakorolt hatása nem ismert. Egy kizárólag az anyatejet vizsgáló laktációs vizsgálatban, vedolizumabot alkalmazó, aktív colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, szoptató nők anyatejében vizsgálták a vedolizumab koncentrációját. A vedolizumab koncentrációja az anyatejben az anya szérumkoncentrációjának hozzávetőlegesen 0,4% és 2,2%-a között volt, mely adatok a vedolizumabbal korábban végzett vizsgálatokból származtak. A csecsemő által bevitt vedolizumab becsült átlagos napi dózisa 0,02 mg/ttkg volt, ami az anya testtömegéhez igazított átlagos anyai napi dózis hozzávetőlegesen 21%-ának felel meg.

A vedolizumab alkalmazásakor figyelembe kell venni a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A vedolizumab termékenységre gyakorolt hatásairól humán adatok nincsenek. A hím és nőtény termékenységre gyakorolt hatásokat szakmai szabályoknak megfelelő állatkísérletekben nem értékelték (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vedolizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel kevés betegnél szédülést jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fertőzések (úgy mint a nasopharyngitis, a felső légúti fertőzés, a bronchitis, az influenza és az orrmelléküreg-gyulladás), fejfájás, nausea, pyrexia, kimerültség, köhögés és ízületi fájdalom.

Az infúzióval kapcsolatos reakciókról (olyan tünetekkel, mint a nehézlégzés, hörgőgörcs, csalánkiütés, bőrpír, kiütés, illetve a vérnyomás és a pulzusszám megemelkedése) szintén beszámoltak vedolizumabbal kezelt betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi felsorolása a klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba kerülést követő tapasztalatokon alapul és szervrendszerek szerint került feltüntetésre. A mellékhatások az egyes szervrendszereken belül a következő gyakorisági kategóriák szerint kerülnek feltüntetésre: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Gyakori	Pneumonia, <i>Clostridium difficile</i> fertőzés, bronchitis, gastroenteritis, felső légúti fertőzés, influenza, sinusitis, pharyngitis, <i>Herpes zoster</i>
	Nem gyakori	Légúti fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, oralis candidiasis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Anaphylaxiás reakció, anaphylaxiás shock
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio,
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Oropharyngealis fájdalom, nasalis pangás, köhögés
	Nem ismert	Intersticiális tüdőbetegség

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Analís abscessus, analís fissura, nausea, dyspepsia, obstipatio, abdominalis distensio, flatulentia, haemorrhoidok, rectalis haemorrhagia*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nagyon ritka	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, viszketés, ekcéma, erythema, éjszakai verejtékezés, acne
	Nem gyakori	Folliculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia
	Gyakori	Izomgörcsök, hátfájás, izomgyengeség, kimerültség, végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Pyrexia, infúzióval összefüggő reakció (asthenia*, mellkasi diszkomfort*), reakció az infúzió helyén (köztük: fájdalom az infúzió helyén)
	Nem gyakori	Hidegrázás, hidegség érzés
*az EARNEST pouchitis-vizsgálatban jelentették		

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Infúzióval összefüggő reakciók

A GEMINI 1 és 2 kontrollos (colitis ulcerosa és Crohn-betegség) vizsgálatokban az intravénás vedolizumab-kezelésben részesülő betegek 4%-ánál, a placebóval kezelt betegeknek pedig 3%-ánál fordult elő olyan mellékhatás, amelyet a vizsgálóorvos infúzióval összefüggő reakcióként (IRR) határozott meg (lásd 4.4 pont). Az IRR-ként jelentett egyes preferált mellékhatás-kifejezések egyike sem fordult elő 1%-nál nagyobb gyakorisággal. Az IRR-ek többsége erősségét tekintve enyhe vagy közepesen erős volt, és kevesebb mint 1%-uk vezetett a vizsgálati kezelés abbahagyásához. A megfigyelt IRR-k az infúzió után általában maguktól vagy minimális beavatkozás hatására elmúltak. A legtöbb infúzióval összefüggő reakció az első 2 órán belül alakult ki. Azon betegek közül, akiknél infúzióval összefüggő reakció lépett fel, az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal kezelt körében több infúzióval összefüggő reakció jelentkezett az első két órán belül, mint azoknál az infúzióval összefüggő reakciót tapasztaló betegeknél, akik placebót kaptak. Az infúzióval összefüggő reakciók többsége nem volt súlyos, és az infúzió beadása során, vagy az infúzió befejeződését követő első órán belül jelentkezett.

Egy súlyos IRR-mellékhatást jelentettek egy Crohn-betegségben szenvedő betegnél a második infúzió során (a jelentett tünetek a dyspnoe, bronchospasmus, urticaria, kipirulás, kiütés, valamint emelkedett vérnyomás és szívfrekvencia voltak), amelyet sikeresen kezeltek az infúzió leállításával, illetve antihisztamin- és intravénás hidrokortizon-kezeléssel. A 0. és a 2. héten intravénás vedolizumab-kezelésben részesülő, majd ezt követően placebót kapó betegeknél nem észlelték az IRR

gyakoriságának fokozódását, amikor a terápiás válasz megszűnésekor megismételték az intravénás vedolizumab-kezelést.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett EARNEST kontrollos vizsgálatban (pouchitis), túlérzékenységi reakciókról, többek között IRR-ekről számoltak be 51 vizsgálati alanyból 3 alany esetében (5,9%) a vedolizumab-csoportban, és 51 vizsgálati alanyból 2 alanyból (3,9%) a placebocsoportban. Az egyedi preferált kifejezések között szerepelt a szájnyalkahártya kifelégyesedése, a duzzanat, a perifériás ödéma, a mellkasi diszkomfort, az asthenia, az akut vesekárosodás, az obstruktív légúti betegség és a kipirulás. Intenzitását tekintve valamennyi esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, egyik sem minősült súlyosnak és egyik sem vezetett a vizsgálat megszakításához.

Fertőzések

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett GEMINI 1 és 2 kontrollos (colitis ulcerosa és Crohn-betegség) vizsgálatok során a fertőzések gyakorisága 0,85/betegév volt a vedolizumabbal kezelt betegeknél, és 0,70/betegév a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések elsősorban nasopharyngitisből, felsőlégtúti fertőzésből, sinusitisből, valamint húgyúti fertőzésekből álltak. A fertőzés rendeződése után a legtöbb beteg folytatta a vedolizumab-kezelést.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett GEMINI 1 és 2 kontrollos vizsgálatok során a súlyos fertőzések gyakorisága 0,07/betegév volt a vedolizumabbal kezelt betegeknél, és 0,06/betegév a placebóval kezelt betegeknél. Az idő múlásával a súlyos fertőzések gyakorisága nem emelkedett számottevően.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett EARNEST kontrollos vizsgálatban (pouchitis), a vedolizumab-csoportban az 51 vizsgálati alanyból mindössze 1 alanyból (2,0%) fordult elő súlyos, fertőzőes eredetű gastroenteritis. A vizsgálati alany megfigyelés céljából kórházba került, felgyógyult, és befejezte a vizsgálatot.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal felnőtteknél végzett, kontrollos és nyílt elrendezésű (colitis ulcerosa és Crohn-betegség) vizsgálatok során súlyos fertőzéseket jelentettek, köztük tuberculosist, sepsist (néhány fatális esetet), salmonella sepsist, listeria meningitist, valamint cytomegalovírus okozta colitist.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett (colitis ulcerosa és Crohn-betegség) vizsgálatokban a fertőzések aránya a vedolizumabbal kezelt 30 kg/m² vagy annál nagyobb testtömeg-indexű betegeknél nagyobb volt, mint a 30 kg/m²-nél kisebb testtömeg-indexű betegeknél.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai (colitis ulcerosa és Crohn-betegség) vizsgálatokban a súlyos fertőzések kismértékben nagyobb előfordulási gyakoriságáról számoltak be azoknál a vedolizumabbal kezelt betegeknél, akik korábban TNF α -gátló kezelésben részesültek, azokhoz a betegekhez képest, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben.

Rosszindulatú daganatok

Összességében a klinikai program eddigi eredményei nem utalnak a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatára vedolizumab-kezelés mellett, azonban a rosszindulatú daganatok száma alacsony és a hosszú távú expozíció korlátozott volt. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során legfeljebb 10 mg/ttkg-os dózisokat (az ajánlott dózis körülbelül 2,5-szerese) alkalmaztak intravénásan. Klinikai vizsgálatok során nem észleltek dóziskorlátozó toxicitást.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L04AG05.

Hatásmechanizmus

A vedolizumab a bélre szelektív immunszuppresszív biológiai szer. Humanizált monoklonális antitest, mely specifikusan kötődik az $\alpha_4\beta_7$ -integrinhez, ami elsősorban a bélbe irányuló „homing” jelenséget mutató T-helper lymphocytaon expresszálódik. A vedolizumab a bizonyos lymphocytaon található $\alpha_4\beta_7$ -hez kötődve gátolja ezen sejtek adhézióját a mucosalis addressin sejtadhéziós molekula-1-hez (MAdCAM-1), de nem gátolja a vascularis sejtadhéziós molekula-1-hez (VCAM-1). A MAdCAM-1-et főként a bél epithelialis sejtejei expresszálják, és kritikus szerepet játszik a T-lymphocytaoknak a gastrointestinalis tractus szövetei felé irányuló homing mechanizmusában. A vedolizumab nem kötődik az $\alpha_4\beta_1$ és $\alpha_E\beta_7$ integrinekhez, valamint nem gátolja ezek működését.

Az $\alpha_4\beta_7$ -integrin a memória T-helper lymphocyta külön alpopulációján expresszálódik, melyek preferenciálisan a gastrointestinalis (GI) tractusba vándorolnak, és előidézik a GI tractus két immunmediált, krónikus gyulladással járó kórképére, a colitis ulcerosára és a Crohn-betegségre jellemző gyulladást. A vedolizumab colitis ulcerosás, Crohn-betegségben és pouchitisben szenvedő betegeknél csökkenti a gastrointestinalis gyulladást. Az $\alpha_4\beta_7$ és a MAdCAM-1 közötti interakció gátlásával a vedolizumab nem emberszabású főemlősöknél gátolja a bél felé irányuló homing jelenséget mutató memória T-helper lymphocyta átjárását a vascularis epitheliumon keresztül a parenchymás szövetbe, valamint e sejtek számának reverzibilis megháromszorozódását idézte elő a perifériás vérben. A vedolizumab murin prekursora enyhítette a gastrointestinalis gyulladást a colitis ulcerosa egyik állatmodelljében, a colitises gypjasfejű tamarinban.

Egészséges egyéneknél, colitis ulcerosás betegeknél, illetve Crohn-betegéknél a vedolizumab nem emeli a neutrophil, basophil és eosinophil granulocyta, a B-helper és a cytotoxicus T-lymphocyta, az össz memória T-helper lymphocyta, a monocyta és a természetes ölésejtek számát, valamint nem okoz leukocytosist a perifériás vérben.

A sclerosis multiplex állatmodelljében, nem emberszabású főemlősökben előidézett kísérletes autoimmun encephalomyelitisben a vedolizumab nem befolyásolta a központi idegrendszeri immunsurveillance-t és gyulladást. A vedolizumab nem befolyásolta a bőr és az izom antigénprovokációra adott válaszát (lásd 4.4 pont). Ezzel szemben a vedolizumab egészséges önkénteseknél gátolta a gastrointestinalis antigénprovokációra létrejövő immunválaszt (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Vedolizumab-ellenes antitestek jelenhetnek meg a vedolizumab-kezelés alatt, melyek közül a legtöbb neutralizáló. A vedolizumab-ellenes antitestek termelődését a vedolizumab-clearance emelkedése és kisebb mértékű klinikai remisszió kísérte.

A vedolizumab-infúziót követően a vedolizumab-ellenes antitestekkel rendelkező betegeknél az infúzióval összefüggő mellékhatásokról számoltak be.

Farmakodinámiai hatások

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során 0,2 és 10 mg/ttkg közötti dózisoknál a bél immunsurveillance mechanizmusában szerepet játszó keringő lymphocyták alpopulációin megtalálható $\alpha_4\beta_7$ -receptorok több mint 95%-os telítettségét figyelték meg a betegeknél.

A vedolizumab nem befolyásolta a CD4⁺ és CD8⁺ lymphocyták vándorlását a központi idegrendszerbe, amit igazolt az, hogy egészséges önkénteseknél a cerebrospinalis folyadékban a CD4⁺/CD8⁺ aránya nem változik vedolizumab beadása előtt és után. Ezek az adatok egybevágóak a nem emberszabású főemlősöknél végzett vizsgálatokkal, amelyek nem mutattak ki a központi idegrendszeri immunsurveillance-ra gyakorolt hatásokat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Colitis ulcerosa

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában (6 és 12 közötti Mayo-pontszám ≥ 2 -es endoszkópos alpontszámmal) szenvedő, felnőtt betegek kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, melyben a 6. héten és az 52. héten értékelték a hatásossági végpontokat (GEMINI 1). A bevont betegeknél legalább egy hagyományos terápia, köztük kortikoszteroidok, immunmodulátorok és/vagy a TNF α -gátló infliximab alkalmazása sikertelennek bizonyult (a primer non-reszpondereket is beleértve). Orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű stabil dózisának alkalmazása megengedett volt.

A 6. heti végpontok értékeléséhez 374 beteget randomizáltak kettős vak elrendezésben (3:2) a 0. héten és a 2. héten 300 mg vedolizumabbal vagy placebóval végzendő kezelésre. Az elsődleges végpont a 6. héten klinikai választ mutató betegek aránya volt (definíciója: ≥ 3 -as Mayo-összpontszám és $\geq 30\%$ -os csökkenés a kiinduláshoz képest, amit a rectalis vérzést jelző alpontszám ≥ 1 pontos csökkenése vagy a rectalis vérzés ≤ 1 pontos abszolút pontszáma kísér). A 2. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

2. táblázat: A GEMINI 1 vizsgálat 6. heti hatásossági eredményei

Végpont	Placebo n = 149	iv. alkalmazott vedolizumab n = 225
Klinikai válasz	26%	47%*
Klinikai remisszió [§]	5%	17% [†]
Nyálkahártya-gyógyulás [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p $\leq$ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinikai remisszió: a teljes Mayo pontszám ≤ 2 pont és egyik alpontszám sem nagyobb 1-nél

[¶]Nyálkahártya-gyógyulás: ≤ 1 pontos Mayo endoszkópos alpontszám

A vedolizumab klinikai válaszra, remisszióra és a nyálkahártya gyógyulásra gyakorolt előnyös hatását figyelték meg a TNF α -gátlóval korábban nem kezelt és a TNF α -gátlóval korábban sikertelenül kezelt betegek esetében egyaránt.

A GEMINI 1 vizsgálatban a betegek 2 csoportja kapott vedolizumabot a 0. és a 2. héten: az 1. csoport betegeit randomizálták 300 mg vedolizumabbal, vagy placebóval végzett kettős vak elrendezésű kezelésre, a 2. csoport betegeit pedig nyílt elrendezésben kezelték 300 mg vedolizumabbal. A hatásosság 52. heti értékeléséhez az 1. és a 2. csoportból 373 olyan beteget randomizáltak kettős vak módszerrel (1:1:1) a következő, 6. héttől kezdődően végzett kezelésekre egyikére, akik vedolizumab-kezelésben részesültek, és akiknél klinikai választ értek el a 6. héten: 300 mg vedolizumab nyolchetente, 300 mg vedolizumab négyhetente vagy placebo négyhetente. A 6. héttől kezdődően azoknál a betegeknél, akiknél klinikai választ értek el, és kaptak kortikoszteroidokat, meg kellett kezdeni a kortikoszteroid-kezelés fokozatos leépítését. Az elsődleges végpont az 52. héten

klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt. A 3. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

3. táblázat: A GEMINI 1 52. heti hatásossági eredményei

Végpont	Placebo n = 126*	iv. alkalmazott vedolizumab nyolchetente n = 122	iv. alkalmazott vedolizumab négyhetente n = 125
Klinikai remisszió	16%	42% [†]	45% [†]
Tartós klinikai válasz [‡]	24%	57% [†]	52% [†]
Nyálkahártya-gyógyulás	20%	52% [†]	56% [†]
Tartós klinikai remisszió [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*A placebocsoportba tartoznak azok az alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten vedolizumabot kaptak, és a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[‡]Tartós klinikai válasz: klinikai válasz a 6. és az 52. héten

[#]Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a 6. és az 52. héten

^{*}Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió: a vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmazó betegek, akik a 6. héttől kezdődően abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A betegek száma n = 72 volt a placebocsoportban, n = 70 a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban és n = 73 a négyhetenként vedolizumabbal kezelt csoportban.

A feltáró elemzések további adatokat szolgáltatnak a főbb vizsgált alpopulációkra vonatkozóan. A betegek körülbelül harmadánál volt sikertelen a korábbi TNF α -gátló terápia. E betegek közül a nyolchetente vedolizumabbal kezelték 37%-ánál, a négyhetente vedolizumabbal kezelték 35%-ánál és a placebót kapó betegek 5%-ánál értek el klinikai remissziót az 52. hétre. A korábbi TNF α -gátlóval sikertelenül kezelt, és a nyolchetente vedolizumabbal, négyhetente vedolizumabbal vagy placebóval kezelt populációban sorrendben javulást figyeltek meg a tartós klinikai válaszbán (47%, 43%, 16%), a nyálkahártya gyógyulásban (42%, 48%, 8%), a tartós klinikai remisszióban (21%, 13%, 3%) és a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszióban (23%, 32%, 4%).

A 6. héten választ nem mutató betegek a vizsgálatban maradtak és vedolizumabot kaptak négyhetente. A 10. és a 14. héten a részleges Mayo-pontszámok alapján a vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb hányadánál (sorrendben 32%, illetve 39%-ánál) értek el klinikai választ, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 15%, illetve 21%-ánál).

Azon betegeknek, akiknél a nyolchetenkénti vedolizumab-kezelésnél megszűnt a terápiás válasz, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 25%-ánál sikerült klinikai remissziót elérni a 28. hétre és az 52. hétre.

Azon betegeknek, akiknél terápiás választ értek el miután a vedolizumabot kaptak a 0. héten és a 2. héten, majd placebóra randomizálták (6–52 héten át), megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 45%-ánál értek el klinikai remissziót a 28. hétre, és 36%-uknál az 52. hétre.

Ebben a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban a vedolizumab-kezelésnek a részleges Mayo-pontszám, a klinikai remisszió és a klinikai válasz alapján mért előnyei egészen a 196. hétig megmutatkoztak.

Az egészségfüggő életminőség (Health-related quality of life – HRQOL) mérése egy betegségspecifikus eszköz, a gyulladásos bélbetegségekre vonatkozó kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) alapján, valamint az SF-36 és az EQ-5D generikus kérdőívek alapján történt. Egy feltáró elemzés azt mutatja, hogy klinikailag számottevő javulást figyeltek meg a vedolizumab-csoportokban, és az EQ-5D és EQ-5D VAS pontszámok, a IBDQ valamennyi alszála

(béltünetek, szisztémás funkció, érzelmi funkció és társas funkció), valamint az SF-36 valamennyi alskálaja, köztük a fizikális komponens összefoglalása (Physical Component Summary – PCS) és a mentális komponens összefoglalása (Mental Component Summary – MCS) alapján a 6. hétre és az 52. hétre bekövetkezett javulás szignifikánsan nagyobb mértékű volt a placebocsoporthoz képest.

Crohn-betegség

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegségben (a Crohn-betegségaktivitási index [CDAI] 220 és 450 közötti pontszáma) szenvedő felnőttek kezelésében 2 vizsgálatban (GEMINI 2 és 3) értékelték. A bevont betegeknek legalább egy hagyományos terápia, köztük kortikoszteroidok, immunmodulátorok és/vagy TNF α -gátló sikertelen volt (a primer non-reszpondereket is beleértve). Orális kortikoszteroidok, immunmodulátorok és antibiotikumok egyidejű stabil dózisa megengedett volt.

A GEMINI 2 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, mely a hatásossági végpontokat értékelte a 6. héten és az 52. héten. A betegeket (n = 368) kettős vak módszerrel randomizálták (3:2) vedolizumab 300 mg 2 dózisanak vagy placebónak a 0. és a 2. héten történő alkalmazására. A két elsődleges végpont a 6. héten klinikai remisszióban (definíciója: CDAI-pontszám ≤ 150) lévő betegek aránya, valamint a 6. héten fokozott klinikai választ (definíciója: a CDAI-pontszám ≥ 100 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest) mutató betegek aránya volt (lásd 4. táblázat).

A GEMINI 2 vizsgálatban 2 olyan betegcsoport volt, akik vedolizumabot kaptak a 0. és a 2. héten: az 1. csoport betegeit randomizálták 300 mg vedolizumabbal, vagy placebóval végzett, kettős vak elrendezésű kezelésre, a 2. csoport betegeit pedig nyílt elrendezésben kezelték 300 mg vedolizumabbal. A hatásosság 52. heti értékeléséhez az 1. és a 2. csoportból 461 olyan beteget randomizáltak kettős vak módszerrel (1:1:1) a következő, 6. héttől kezdődően végzett kezelések egyikére, akik vedolizumab-kezelésben részesültek, és akiknél a 6. hétre klinikai választ értek el (definíciója: ≥ 70 pontos csökkenés a CDAI-pontszámban a kiindulási értékhez képest): 300 mg vedolizumab nyolchetente, 300 mg vedolizumab négyhetente vagy placebo négyhetente. A 6. héten klinikai választ mutató betegeknek meg kellett kezdeni a kortikoszteroid-kezelés fokozatos leépítését. Az elsődleges végpont az 52. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt (lásd 5. táblázat).

A GEMINI 3 vizsgálat egy második randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, mely a hatásosságot értékelte a 6. héten és a 10. héten a betegek azon alcsoportjában, akiknél sikertelen volt legalább 1 hagyományos terápia és sikertelen volt a TNF α -gátló terápia (beleértve a primer non-reszpondereket is), valamint a teljes populációban, melybe azon betegek is beletartoztak, akiknél sikertelen volt legalább 1 hagyományos terápia, és TNF α -gátló terápiában korábban nem részesültek. A betegeket (n = 416), akik között körülbelül 75% volt a TNF α -gátlóval sikertelenül kezelték aránya, kettős vak módszerrel randomizálták (1:1) a 0., 2. és 6. héten 300 mg vedolizumabbal vagy placebóval végzett kezelésre. Az elsődleges végpont a 6. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt a TNF α -gátlóval sikertelenül kezelték alpopulációjában. Amint az a 4. táblázatból kiderül – bár az elsődleges végpont nem teljesült – a feltáró elemzések azt mutatják, hogy klinikailag jelentős eredményeket figyeltek meg.

4. táblázat: A GEMINI 2 és a 3 hatásossági eredményei a 6. és a 10. héten

Vizsgálat	Placebo	iv. alkalmazott vedolizumab
GEMINI 2 vizsgálat		
Klinikai remisszió, 6. hét		
Összesítve	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF α -gátló(k) sikertelensége	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α -gátló(k) kezelésben még nem részesült	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Fokozott klinikai válasz, 6. hét		
Összesítve	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
TNF α -gátló(k) sikertelensége	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α -gátló(k) kezelésben még nem részesült	30% (n = 76)	42% (n = 109)
A szérum-CRP változása a kiindulástól a 6. hétre, medián érték (mikrogramm/ml)		
Összesen‡	−0,5 (n = 147)	−0,9 (n = 220)
GEMINI 3 vizsgálat		
Klinikai remisszió, 6. hét		
Összesítve‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinikai remisszió, 10. hét		
Összesítve	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Tartós klinikai remisszió¶,¶		
Összesítve	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Fokozott klinikai válasz a 6. héten		
Összesítve^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†statistikailag nem szignifikáns

‡előre meghatározott statisztikai vizsgálati eljárással feltárónak tekintendő másodlagos végpont

§statistikailag nem szignifikáns, ezért a többi végpont statisztikai próbáját nem végezték el

¶n = 157 a placebo és n = 158 a vedolizumab esetében

#Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a 6. és a 10. héten

^Feltáró végpont

5. táblázat: A GEMINI 2 52. heti hatásossági eredményei

	Placebo n = 153*	iv. alkalmazott vedolizumab nyolchetente n = 154	iv. alkalmazott vedolizumab négyhetente n = 154
Klinikai remisszió	22%	39% [†]	36% [‡]
Fokozott klinikai válasz	30%	44% [‡]	45% [‡]
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Tartós klinikai remisszió [¶]	14%	21%	16%

*A placebocsoportba tartoznak azok a vizsgálati alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten vedolizumabot kaptak, majd a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikoszteroid-kezelés nélküli klinikai remisszió: azok a betegek, akik a vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, majd a 6. héttől kezdődően abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A betegek száma n = 82 volt a placebocsoportban, n = 82 a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban és n = 80 a négyhetenként vedolizumabbal kezelt csoportban.

[¶]Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a vizsgálati vizitek ≥ 80%-án, beleértve az utolsó vizitet is (52. hét)

Feltáró elemzések vizsgálták az egyidejű kortikoszteroidok és immunmodulátorok hatását a vedolizumabbal végzett remisszió indukcióra. A kombinációs kezelés – leginkább az egyidejű kortikoszteroiddal végzett – hatékonyabbnak bizonyult a Crohn-betegség remissziójának indukciójában, mint az önmagában vagy immunmodulátorokkal egyidejűleg adott vedolizumab, mely kisebb különbséget mutatott a remisszió arányában a placebóhoz viszonyítva. A GEMINI 2-ben a klinikai remissziós arány a 6. héten 10% volt (a placebóhoz viszonyított különbség 2%, 95%-os CI: –6, 10) kortikoszteroidok nélkül alkalmazva szemben a 20%-kal kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazva (a placebóhoz viszonyított különbség 14%, 95%-os CI: –1, 29). A GEMINI 3-ban a releváns klinikai remissziós arány a 6. és 10. héten sorrendben 18% (a placebóhoz viszonyított különbség 3%, 95%-os CI: –7, 13) illetve 22% (a placebóhoz viszonyított különbség 8%, 95%-os CI: –3, 19) volt kortikoszteroidok nélkül alkalmazva szemben a 20%-kal (a placebóhoz viszonyított különbség 11%, 95%-os CI: 2, 20) illetve 35%-kal (a placebóhoz viszonyított különbség 23%, 95%-os CI: 12, 33), amikor kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazták. Ezen hatások az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásától függetlenül is észlelhetők voltak.

A feltáró elemzések további adatokat szolgáltatnak a főbb vizsgált alpopulációkra vonatkozóan. A GEMINI 2 vizsgálatban a betegek körülbelül felénél történt korábbi sikertelen TNF α -gátló terápia. E betegek közül a nyolchetente vedolizumabbal kezelték 28%-ánál, a négyhetente vedolizumabbal kezelték 27%-ánál és a placebót kapó betegek 13%-ánál érték el klinikai remissziót az 52. hétre. Fokozott klinikai választ sorrendben a betegek 29%-ánál, 38%-ánál, illetve 21%-ánál, kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót pedig a betegek 24%-ánál, 16%-ánál, illetve 0%-ánál értek el.

A 6. héten a GEMINI 2-ben választ nem mutató betegek bent maradtak a vizsgálatban, és vedolizumabot kaptak négyhetente. A 10. és a 14. héten a vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb hányadánál sorrendben, 16%-ánál illetve 22%-ánál érték el fokozott klinikai választ, mint placebóval kezelt betegeknél, sorrendben 7%-ánál illetve 12%-ánál. Nem volt klinikailag számottevő különbség a két kezelési csoportban tapasztalt klinikai remisszió tekintetében ezekben az időpontokban. A 6. héten választ nem mutató, de a 10. hétre vagy a 14. hétre terápiás választ elérő betegeknél az 52. heti klinikai remisszió elemzései azt mutatják, hogy a non-responder Crohn-betegek számára előnyös lehet egy vedolizumab-dózis a 10. héten.

Azon betegeknek, akiknél a GEMINI 2-ben a nyolchetente végzett vedolizumab-kezelés mellett megszűnt a terápiás válasz, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett

vizsgálatba, és négyhetente kaptak vedolizumabot. Ezeknek a betegeknek 23%-ánál érték el klinikai remissziót a 28. hétre és 32%-uknál az 52. hétre.

Azon betegeknek, akiknél a vedolizumab 0. héten és 2. héten történt alkalmazását követően terápiás választ értek el, majd a randomizáció során a placebóval (6–52 héten át) kezelt csoportjába kerültek, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 46%-ánál érték el klinikai remissziót a 28. hétre, és 41%-uknál az 52. hétre.

Ebben a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban klinikai remissziót és klinikai választ egészen a 196. hétig figyeltek meg.

Egy feltáró elemzés azt mutatta, hogy a GEMINI 2-ben klinikailag számottevő javulást figyeltek meg a négyhetenként vedolizumabbal kezelt, illetve a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban, és a placebóval összehasonlítva a kiindulástól az 52. hétig az EQ-5D és az EQ-5D VAS pontszámok, az IBDQ összpontszám, valamint az IBDQ béltünetek és a szisztémás funkció alskáláján észlelt javulások szignifikánsan nagyobb mértékűek voltak.

Pouchitis

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát a krónikus pouchitisben szenvedő felnőttek kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, a hatásosságot a 14. és a 34. héten értékelték (EARNEST). A vizsgálatba bevont betegek proctocolectomián estek át és ileum-pouch anális anastomosist (IPAA) alakítottak ki náluk colitis ulcerosa miatt legalább egy évvel a randomizálás előtt, és aktív krónikus pouchitis alakult ki náluk [meghatározás szerint: antibiotikum-függő (rekurrens) vagy antibiotikum-rezisztens], ahol a kiindulási módosított pouchitis betegség aktivitási index (mPDAI) pontszáma ≥ 5 és az endoszkópos alpontszám ≥ 2 volt. Valamennyi páciens egyidejűleg antibiotikus kezelésben is részesült, naponta kétszer 500 mg ciprofloxacinnal a kezelés megkezdésétől egészen annak 4. hetéig. A betegek szükség szerint további antibiotikum-kezeléseket kaptak a vizsgálat során, többek között a pouchitis fellángolásai miatt.

A betegeket ($n = 102$) randomizálták (1:1) 300 mg intravénásan alkalmazott vedolizumab-kezelésre vagy az intravénás placebokezelésre a 0., a 2. és a 6. héten, majd azt követően nyolchetenként történő alkalmazására egészen a vizsgálat 30. hetéig. Az elsődleges végpont a klinikai remisszió volt (amelyet < 5 mPDAI pontszámban, és a teljes mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 2 pontos csökkenésében határoztak meg) a 14. héten. A 6. táblázat az elsődleges és a másodlagos végpontok eredményeit mutatja a 14. héten, a 7. táblázat pedig a másodlagos végpontokat szemlélteti a 34. héten.

6. táblázat Az EARNEST vizsgálat hatásossági eredményei a 14. héten

Végpont	Placebo $n = 51$	iv. alkalmazott vedolizumab $n = 51$	Kezelési különbségek vedolizumab–placebo (95%-os CI) [százalékpontok]
Klinikai remisszió*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisszió [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Klinikai válasz [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*A klinikai remissziót < 5 mPDAI pontszámban, és a teljes mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 2 pontos csökkenéseként határozzák meg

[†] $p < 0,05$

[‡]A PDAI remissziót < 7 mPDAI pontszámban, és a teljes PDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 3 pontos csökkenéseként határozzák meg

[§]A klinikai választ az mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 2 pontos csökkenéseként határozzák meg

7. táblázat Az EARNEST vizsgálat hatásossági eredményei a 34. héten

Végpont	Placebo n = 51	iv. alkalmazott vedolizumab n = 51	Kezelési különbségek vedolizumab- placebo (95%-os CI) [százalékpontok]
Klinikai remisszió*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisszió [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Klinikai válasz [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*A klinikai remissziót < 5 mPDAI pontszámban, és a teljes mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 2 pontos csökkenéseként határozzák meg

[‡]A PDAI remissziót < 7 mPDAI pontszámban, és a teljes mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 3 pontos csökkenéseként határozzák meg

[§]A klinikai választ az mPDAI pontszám a kiindulási értékhez képest legalább 2 pontos csökkenéseként határozzák meg

A betegek hozzávetőlegesen kétharmada kapott ezt megelőzően (colitis ulcerosa vagy pouchitis kezelésére) TNF α -gátló terápiát (a vedolizumab-csoportból 33, a placebocsoportból pedig 31 beteg). Ezen betegek közül a vedolizumab-csoportban 33,3% ért el klinikai remissziót a 14. héten a placebocsoport 9,7%-ához képest.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a vedolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában, Crohn-betegségben és pouchitisben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vedolizumab egyszeri és ismételt dózisainak farmakokinetikáját egészséges egyének és közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták. A vedolizumab farmakokinetikáját pouchitisben szenvedő betegeknél nem vizsgálták, azonban az várhatóan hasonló a közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél leírt farmakokinetikához.

Azoknál a betegeknél, akik 300 mg vedolizumabot kaptak 30 perces intravénás infúzióban a 0. és a 2. héten, a völgyszérumkoncentráció átlaga 27,9 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 15,51) volt a 6. héten colitis ulcerosa, illetve 26,8 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 17,45) Crohn-betegség esetén. Az intravénásan alkalmazott vedolizumabban végzett vizsgálatokban, a 6. héttől kezdődően a betegek 300 mg vedolizumabot kaptak intravénásan, nyolc- vagy négyhetente. Colitis ulcerosás betegeknél a völgyszérumkoncentráció átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban, sorrendben 11,2 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 7,24) illetve 38,3 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 24,43) volt. Crohn-betegyeknél a völgyszérumkoncentráció átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban, sorrendben 13,0 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 9,08) illetve 34,8 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 22,55) volt.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy a vedolizumab eloszlási térfogata körülbelül 5 liter. A vedolizumab plazmafehérjéhez való kötődését nem vizsgálták. A vedolizumab terápiásan alkalmazott monoklonális antitest, ezért várhatóan nem kötődik plazmafehérjéhez.

A vedolizumab intravénás alkalmazást követően nem jut át a vér-agy-gáton. Az egészséges vizsgálati alanyoknál, intravénásan alkalmazott 450 mg vedolizumabot nem mutatták ki cerebrospinalis folyadékából.

Elimináció

Az intravénás és szubkután alkalmazásból származó adatok alapján a populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy a vedolizumab clearance-e körülbelül 0,162 l/nap (lineáris eliminációs útvonalon keresztül), és felezési ideje a szérumban 26 nap. A vedolizumab eliminációjának pontos útja nem ismert. Populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy az alacsony albuminszint, a nagyobb testtömeg és az anti-TNF gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés fokozhatja ugyan a vedolizumab clearance-ét, ezek hatásának nagyságrendjét azonban nem tekintik klinikailag relevánsnak.

Linearitás

A vedolizumab 1 mikrogramm/ml-t meghaladó szérumkoncentrációk mellett lineáris farmakokinetikát mutatott.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor nem befolyásolja a vedolizumab clearance-ét colitis ulcerosás betegeknél és Crohn-betegéknél. Az életkor várhatóan nem befolyásolja a vedolizumab clearance-t pouchitisben szenvedő betegeknél. Nem végeztek a szakmai szabályoknak megfelelő vizsgálatokat a vese- vagy májkárosodás hatásának vizsgálatára a vedolizumab farmakokinetikájára tekintetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A karcinogén hatás felmérésére nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a vedolizumabbal, mivel a monoklonális antitestekre farmakológiaiilag reszponzív modellek nem léteznek. Egy farmakológiaiilag reszponzív fajban (makákóknál) 13 és 26 hetes toxicitási vizsgálatokban nem volt jele cellularis hyperplasiának vagy szisztémás immunmodulációnak, amely potenciálisan tumorképződéssel járhatna. Továbbá *in vitro* nem észleltek az $\alpha_4\beta_7$ -integrin expresszáló humán tumorsejtvonal proliferációs sebességére vagy citotoxicitására gyakorolt hatást a vedolizumabnál.

Speciális termékenységi vizsgálatokat állatokban nem végeztek a vedolizumabbal. A makákóknál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból nem vonható le végleges következtetés a hím reprodukív szerveket illetően. Tekintve, hogy a vedolizumab majomban és emberben nem kötődik a hím reprodukív szövethez, valamint a β_7 integrin-génkiütött hím egereknél ép fertilitás figyelhető meg, ezért a vedolizumab várhatóan nem befolyásolja a hímek termékenységét.

Vemhes makákóknak a gesztáció idejének nagyrésztében vedolizumabot adva nem eredményezett teratogén hatást vagy az utódok prenatalis és 6 hónapos korig terjedő postnatalis fejlődésére gyakorolt hatást. A kéthetente 100 mg/ttkg vedolizumabbal kezelt 11 makákó közül 3-nál kis koncentrációban (< 300 mikrogramm/l) kimutatták a tejben a vedolizumabot a 28. postpartum napon, de egyetlen 10 mg/ttkg-os dózissal kezelt állatnál sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid
L-arginin-hidroklorid
szacharóz
poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az oldat elkészítést követő stabilitása injekciós üvegben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten 8 órán át igazolt.

Az oldat elkészítést követő stabilitását 9 mg/ml-es (0,9 %) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítva, infúziós zsákban 20–25 °C-on 12 órán át, 2–8 °C-on pedig 24 órán át igazolták.

A vedolizumab oldat elkészítést követő kombinált stabilitása injekciós üvegben és 9 mg/ml-es (0,9 %) nátrium-klorid-oldatos injekcióval hígítva, infúziós zsákban 20–25 °C-on összesen 12 óra, 2–8 °C-on pedig 24 óra. Ez a 24 órás tárolási idő legfeljebb 8 órányi, 2–8 °C-on, injekciós üvegben való és 12 órányi, infúziós zsákban, 20–25 °C-on történő tárolást foglalhat magában. Az infúziós zsákot a 24 órás tárolási idő fennmaradó részében hűtőszekrényben kell tárolni (2–8 °C).

Ne fagyassza le az elkészített oldatot az injekciós üvegben, illetve a hígított oldatot az infúziós zsákban!

	Tárolási feltételek	
	Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
Oldat az injekciós üvegben	8 óra	Nem tárolható ¹
Hígított oldat, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekció felhasználásával	24 óra ^{2,3}	12 óra ²

¹ Az oldat elkészítése legfeljebb 30 percet vehet igénybe.

² A megadott idő azt feltételezi, hogy az elkészített oldatot azonnal felhígítják 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekció felhasználásával, és azt kizárólag az infúziós zsákban tárolják. Amennyiben az elkészített oldatot az injekciós üvegben is tárolják, ezt a tárolási időt le kell vonni az infúziós zsákban megengedett tárolási időből.

³ Ez a tárolási idő legfeljebb 12 órányi, 20–25 °C-os tárolást foglalhat magában.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz műanyag védőkupakkal, gumidugóval és rollnizott alumíniumkupakkal lezárt, 1-es típusú üvegből készült injekciós üvegben (20 ml).

Dobozonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A feloldásra és az infúzió beadására vonatkozó utasítások

1. Az Entyvio oldat intravénás infúzióhoz történő elkészítése során aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje le a gumidugót alkoholos törlővel. Egy 21–25 G-s tűvel ellátott fecskendő segítségével oldja fel a vedolizumabot szobahőmérsékleten (20–25 °C) 4,8 ml steril, injekcióhoz való vízzel.
3. A dugót a közepénél átszúrva vezesse be a tűt az injekciós üvegbe, és a túlzott habzás elkerülése érdekében irányítsa a folyadék áramlását az injekciós üveg falára.
4. Óvatosan forgassa az injekciós üveget legalább 15 másodpercig. Ne rázza erősen, és ne fordítsa fejjel lefelé.
5. 20 percig hagyja állni az injekciós üveget szobahőmérsékleten (20–25 °C), hogy az oldódás végbe mehessen, illetve leülepedhessen a hab; ez alatt az injekciós üveget lehet forgatni és megfigyelni az oldódást. Ha 20 perc után nem oldódott fel teljesen, hagyja további 10 percig állni, hogy feloldódjon.
6. Hígítás előtt vizsgálja meg az elkészített oldatot, hogy van-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Az oldatnak átlátszónak vagy opálosnak, színtelennek vagy halvány sárgának, valamint látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Ha az elkészített oldat színe nem a megadott vagy szemcséket tartalmaz, tilos beadni.
7. Feloldódás után óvatosan fordítsa fejjel lefelé 3-szor az injekciós üveget.
8. Azonnal szívjon fel 5 ml (300 mg) feloldott Entyvio-t egy 21–25 G-s tűvel ellátott fecskendővel.
9. Az 5 ml (300 mg) feloldott Entyvio-t adja hozzá 250 ml steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióhoz, és óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát (az Entyvio hozzáadása előtt nem kell kiszívni 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót az infúziós zsákból). Ne adjon semmilyen egyéb gyógyszert az elkészített infúziós oldathoz vagy az intravénás infúziós szerelékhez. Adja be az infúziós oldatot 30 perc alatt (lásd 4.2 pont).

Feloldás után az oldatos infúziót a lehető leghamarabb fel kell használni.

Az oldat, illetve az oldatos infúzió fel nem használt részét ne tegye el újbóli felhasználásra.

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 22.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

108 mg vedolizumabot tartalmaz 0,68 ml-es előretöltött fecskendőnként.

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

108 mg vedolizumabot tartalmaz 0,68 ml-es előretöltött injekciós tollanként.

A vedolizumab egy humanizált IgG₁ monoklonális antitest, amelyet kínaihőrcsög-ovarium- (Chinese hamster ovarium – CHO) sejtekben állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Színtelen vagy sárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Colitis ulcerosa

Az Entyvio közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.

Crohn-betegség

Az Entyvio közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél hagyományos terápia vagy egy tumornekrózis-faktor-alfa- (TNF α) gátlóval végzett kezelés mellett nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, megszűnt a terápiás válasz vagy intolerancia állt fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség diagnosztizálásában és kezelésében jártas egészségügyi szakembereknek kell megkezdnie és felügyelnie (lásd 4.4 pont). A betegeknek át kell adni a betegájékoztatót.

Adagolás

Colitis ulcerosa és Crohn-betegség

A subcutan alkalmazott vedolizumab ajánlott adagolási rendje fenntartó kezelésként, legalább 2 intravénás infúziót követően, 108 mg, subcutan injekcióban, kéthetente egyszer beadva. Az első subcutan dózist a következő ütemezett intravénás dózis helyett kell beadni, majd azt követően kéthetente.

Az intravénás adagolási rendért lásd az Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat annak megítélésére, hogy azon betegek számára, akiknél a subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett fenntartó kezeléskor hatáscsökkenés következik be, előnyös lenne-e növelni az adagolás gyakoriságát.

Nem állnak rendelkezésre adatok a fenntartó kezelése során, a vedolizumab subcutan alkalmazásáról az intravénás alkalmazásra való átállítására vonatkozóan.

A vedolizumab-kezelésre reagáló betegeknél a kortikoszteroidok dózisát csökkenteni lehet és/vagy adagolásukat el lehet hagyni az ellátási standardnak megfelelően.

Ismételt kezelés és kihagyott dózisok

Amennyiben megszakítják a subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett kezelést, illetve a beteg kihagyja a subcutan alkalmazott vedolizumab előírt dózisát/dózisait, fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a következő subcutan dózist a lehető legrövidebb időn belül injekciózza be, majd azt követően kéthetente alkalmazza. A kezelés felfüggesztésének időtartama legfeljebb 46 hétre terjedt ki a klinikai vizsgálatok során anélkül, hogy a subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett kezelés újrakezdése során növekedés mutatkozott volna a mellékhatások vagy a beadás helyén jelentkező reakciók előfordulásában (lásd 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időseknél nincs szükség a dózis módosítására. Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak életkori hatást (lásd 5.2 pont).

Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek

A vedolizumabot ebben a betegpopulációban nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Gyermekek és serdülők

A vedolizumab biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Entyvio oldatos injekció (előretöltött fecskendőben vagy előretöltött injekciós tollban) kizárólag subcutan injekciókénti alkalmazásra szolgál.

A helyes subcutan injekciózási technika megfelelő betanítását követően a beteg, illetve a gondozója is beadhatja a subcutan vedolizumab injekciót, amennyiben ezt a kezelőorvos megfelelőnek ítéli meg. Az előretöltött fecskendő, illetve az előretöltött injekciós toll használatára vonatkozó részletes utasítást a vonatkozó betegájékoztató tartalmazza.

Az előkészítésre vonatkozó további utasításokat és a kezelésre vonatkozó különleges óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos, aktív fertőzések, például tuberculosis (tbc), sepsis, cytomegalovírus-fertőzés, listeriosis, valamint opportunistá fertőzések, például progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni..

Túlérzékenységi reakciók

Klinikai vizsgálatok során túlérzékenységi reakciókat jelentettek, melyek többsége súlyosságát tekintve enyhe/középsúlyos volt (lásd 4.8 pont).

Ha súlyos anaphylaxiás reakció vagy egyéb súlyos reakció lép fel, akkor a vedolizumab beadását azonnal le kell állítani, és megfelelő kezelést kell elkezdeni (lásd 4.3 pont).

Fertőzések

A vedolizumab egy bélre szelektív integrin-antagonista, aminek nincs kimutatott szisztémás immunszuppresszív hatása (lásd 5.1 pont).

A kezelőorvosnak tudatában kell lennie, hogy potenciálisan fokozott az opportunistá fertőzések, illetve olyan fertőzések kockázata, amelyeknél a bélrendszer a védekező barrier (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél aktív, súlyos fertőzés áll fenn, a kezelést csak a fertőzés megfékezése után szabad megkezdeni, továbbá a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél a vedolizumabbal végzett tartós kezelés közben súlyos fertőzés alakul ki. Körültekintően kell eljárni, ha olyan betegnél mérlegelik a vedolizumab alkalmazását, aki súlyos, krónikus fertőzésben szenved, vagy anamnézisében súlyos, visszatérő fertőzések szerepelnek. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a fertőzések esetleges kialakulását a kezelés előtt, alatt és után.

A vedolizumab aktív tuberculosisban szenvedő betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A vedolizumab-kezelés megkezdése előtt a helyi gyakorlatnak megfelelően szűrni kell a betegeknél a tuberculosis. Látens tuberculosis diagnosztizálása esetén a vedolizumab-kezelés megkezdése előtt megfelelő antituberculosicus kezelést kell indítani a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ha folyamatban lévő vedolizumab-kezelés alatt diagnosztizálnak tbc-t a betegnél, akkor a vedolizumab-kezelést a tbc-fertőzés elmúlásáig le kell állítani.

Néhány integrin-antagonistát és néhány szisztémás immunszuppresszív szer progresszív multifocalis leukoencephalopathiával (PML) társult, ami a John Cunningham- (JC) vírus által okozott ritka, és gyakran halálos opportunistá fertőzés. A vedolizumab a bélbe irányuló homing jelenséget mutató lymphocytákon expresszált $\alpha_4\beta_7$ -integrinhez kötődve immunszuppresszív hatást fejt ki kifejezetten a bélre. Bár egészséges egyéneknél nem észleltek szisztémás immunszuppresszív hatást, a szisztémás immunrendszer működésre gyakorolt hatás gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegeknél nem ismert.

Az egészségügyi szakembereknek ellenőrizniük kell a vedolizumab-kezelés alatt álló betegeknél minden újonnan kezdődő vagy rosszabbodó neurológiai jelet és tünetet, és ezek megjelenése esetén mérlegelniük kell a beteg neurológushoz utalását. Amennyiben PML gyanúja merül fel, a vedolizumab-kezelést fel kell függeszteni, a diagnózis igazolása esetén pedig végleg abba kell hagyni a kezelést.

Rosszindulatú daganatok

A rosszindulatú daganatok kockázata colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél fokozott. Az immunmoduláns gyógyszerek fokozhatják a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázatát (4.8 pont).

Biológiai készítmények korábbi és egyidejű alkalmazása

Korábban natalizumabbal vagy rituximabbal kezelt betegek vonatkozásán nem állnak rendelkezésre vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok adatai. Óvatosság szükséges, ha ilyen betegeknél a vedolizumab alkalmazását tervezik.

A korábban natalizumabbal kezelt betegeknél általában legalább 12 hetet kell várni a vedolizumab-kezelés megkezdése előtt, kivéve, ha a beteg klinikai állapota másként indokolja. A vedolizumab és biológiai immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok. Ezért ilyen betegeknél nem ajánlott a vedolizumab alkalmazása.

Élő és orális vakcinák

Egy egészséges önkéntesek körében végzett, placebokontrollos vizsgálat során a vedolizumab egyszeri 750 mg-os dózisa nem csökkentette a hepatitis B-vírussal szemben védő immunitás arányát rekombináns hepatitis B felszíni antigén 3 dózisával végzett intramuscularis oltásban részesült vizsgálati alanyoknál. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik vedolizumabot kaptak, alacsonyabb volt a szerokonverziós ráta előlt, orális kolera vakcina beadását követően. Az egyéb orális és nasalis vakcinákra gyakorolt hatás nem ismert. A vedolizumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott minden betegnek beadni az érvényben lévő immunizációs irányelvek szerint szükséges oltásokat. A vedolizumab-kezelésben részesülő betegek továbbra is kaphatnak előlt kórokozót tartalmazó vakcinákat. Vedolizumab-kezelésben részesülő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a fertőzés élő vakcinák általi szekunder transzmissziójáról. Az influenza elleni oltást injekcióban kell beadni a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően. Egyéb élő vakcinát csak akkor szabad a vedolizumabbal egyidejűleg beadni, ha az előnyök egyértelműen felülmúlják a kockázatokat.

A Crohn-betegség remissziójának indukciója

A Crohn-betegség remissziójának indukciója néhány betegnél akár 14 hétig is eltarthat. Ennek oka nem teljesen ismert, és valószínűleg összefüggésben van a hatásmechanizmussal. Ezt főként a kezdetkor súlyos, aktív betegségben szenvedő, TNF α -gátlókkal korábban nem kezelt betegeknél kell figyelembe venni (lásd még 5.1 pont).

A Crohn-betegség klinikai vizsgálatainak feltáró alcsoport-analízisei arra utaltak, hogy a vedolizumab esetleg kevésbé lehet hatásos a Crohn-betegség indukciójában azon betegeknél, akiknél egyidejű kortikoszteroid-kezelés nélkül alkalmazták, mint azon betegeknél, akik már kaptak egyidejűleg kortikoszteroidokat (az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásától függetlenül; lásd 5.1 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A vedolizumabot vizsgálták olyan colitis ulcerosás és Crohn-beteg felnőtteknél, akik kortikoszteroidokat, immunmodulátorokat (azatioprin, 6-merkaptopurin és metotrexát), valamint aminoszalicilátokat alkalmaztak egyidejűleg. A populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy ezeknek a szereknek az együttadása nem gyakorolt klinikailag számottevő hatást a vedolizumab farmakokinetikájára. A vedolizumab által kifejtett hatást a gyakran együtt adott gyógyszerkeverékek farmakokinetikájára nem vizsgálták.

Védőoltások

Élő vakcinák, különösen élő orális vakcinák vedolizumab-kezeléssel egyidejű alkalmazása esetén körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint az utolsó kezelés után még legalább 18 héten át.

Terhesség

A vedolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Egy kisebb prospektív megfigyeléses vizsgálatban a súlyos születési rendellenességek aránya 7,4% volt 99, colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, vedolizumabbal kezelt nő esetében, illetve 5,6% 76, colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, egyéb biológiai hatóanyaggal kezelt nő esetében (korrigált relatív kockázat [RR]: 1,07; 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,33; 3,52).

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Megelőző intézkedésként lehetőség szerint kerülni kell a vedolizumab alkalmazását a terhesség alatt, kivéve amennyiben az előnyök egyértelműen felülmúlják az anyára és a magzatra nézve fennálló potenciális kockázatot.

Szoptatás

A vedolizumabot kimutatták az anyatejben. A vedolizumab szoptatott csecsemőkre kifejtett hatása és a tejtermelésre gyakorolt hatása nem ismert. Egy kizárólag az anyatejet vizsgáló laktációs vizsgálatban, vedolizumabot alkalmazó, aktív colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő, szoptató nők anyatejében vizsgálták a vedolizumab koncentrációját. A vedolizumab koncentrációja az anyatejben az anya szérumkoncentrációjának hozzávetőlegesen 0,4% és 2,2%-a között volt, mely adatok a vedolizumabbal korábban végzett vizsgálatokból származtak. A csecsemő által bevitt vedolizumab becsült átlagos napi dózisa 0,02 mg/ttkg volt, ami az anya testtömegéhez igazított átlagos anyai napi dózis hozzávetőlegesen 21%-ának felel meg.

A vedolizumab alkalmazásakor figyelembe kell venni a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A vedolizumab termékenységre gyakorolt hatásairól humán adatok nincsenek. A hím és nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat szakmai szabályoknak megfelelő állatkísérletekben nem értékelték (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vedolizumab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel kevés betegnél szédülést jelentettek (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fertőzések (úgy mint a nasopharyngitis, a felső légúti fertőzés, a bronchitis, az influenza és az orrmelléküreg-gyulladás), fejfájás, nausea, pyrexia, kimerültség, köhögés és ízületi fájdalom.

Az általános biztonságossági profilt és a mellékhatásokat illetően nem voltak megfigyelhetők jelentős különbségek a *subcutan* alkalmazott vedolizumabot és a klinikai vizsgálatok során *intravénásan* alkalmazott vedolizumabot kapó betegek között, az injectio helyén jelentkező reakciók kivételével (subcutan beadás esetén).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi felsorolása a klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba kerülést követő tapasztalatokon alapul és szervrendszerek szerint került feltüntetésre. A mellékhatások az egyes szervrendszereken belül a következő gyakorisági kategóriák szerint kerülnek feltüntetésre: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Gyakori	Pneumonia, <i>Clostridium difficile</i> fertőzés, bronchitis, gastroenteritis, felső légúti fertőzés, influenza, sinusitis, pharyngitis, <i>Herpes zoster</i>
	Nem gyakori	Légúti fertőzés, vulvovaginalis candidiasis, oralis candidiasis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Anaphylaxiás reakció, anaphylaxiás shock
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Oropharyngealis fájdalom, nasalis pangás, köhögés
	Nem ismert	Interstialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Analís abscessus, analís fissura, nausea, dyspepsia, obstipatio, abdominalis distensio, flatulentia, haemorrhoidok
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nagyon ritka	Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, viszketés, ekcéma, erythema, éjszakai verejtékezés, acne
	Nem gyakori	Folliculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia
	Gyakori	Izomgörcsök, hátfájás, izomgyengeség, kimerültség, végtagfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Pyrexia, reakció az infusio helyén (köztük: fájdalom az infusio helyén), infúzióval összefüggő reakció, reakció az injectio helyén [#]
	Nem gyakori	Hidegrázás, hidegség érzés

[#]Kizárólag subcutan beadás esetén.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Reakció az injectio helyén

Az injectio helyén kialakuló reakcióról (beleértve a fájdalmat, az ödémát, az erythemát és a viszketést) a vedolizumabot subcutan kapó betegek 5,1%-ánál számoltak be (összegyűjtött gyógyszerbiztonsági adatok elemzése). Egy esetben sem szakították meg a vizsgálati kezelést, illetve nem változtatták meg az adagolási rendet. Az injectio helyén jelentkező reakciók többsége 1-4 napon belül elmúlt. Anaphylaxiáról egyetlen esetben sem számoltak be a vedolizumab subcutan beadását követően.

Fertőzések

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett GEMINI 1 és 2 kontrollos vizsgálatok során a fertőzések gyakorisága 0,85/betegév volt a vedolizumabbal kezelt betegeknél, és 0,70/betegév a placebóval kezelt betegeknél. A fertőzések elsősorban nasopharyngitisből, felső légúti fertőzésből, sinusitisből, valamint húgyúti fertőzésekből álltak. A fertőzés rendeződése után a legtöbb beteg folytatta a vedolizumab-kezelést.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett GEMINI 1 és 2 kontrollos vizsgálatok során a súlyos fertőzések gyakorisága 0,07/betegév volt a vedolizumabbal kezelt betegeknél, és 0,06/betegév a

placebóval kezelt betegeknél. Az idő múlásával a súlyos fertőzések gyakorisága nem emelkedett számottevően.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal felnőtteken végzett kontrollos és nyílt elrendezésű vizsgálatok során súlyos fertőzéseket jelentettek, köztük tuberculosist, sepsist (néhány fatális), salmonella sepsist, listeria meningitist, valamint cytomegalovírus okozta colitist.

A subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban, a fertőzési arány 0,26/betegév volt a vedolizumabbal kezelt betegeknél. A leggyakoribb fertőzés a nasopharyngitis, a felsőlégúti fertőzés, a bronchitis és az influenza volt.

A subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya 0,02/betegév volt a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt betegeknél.

Az intravénás, illetve subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban, a 30 kg/m² és annál nagyobb testtömegindexű, vedolizumabbal kezelt betegeknél magasabb volt a fertőzések aránya, mint a 30 kg/m²-nél kisebb testtömegindexű betegeknél.

Az intravénás, illetve subcutan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések kismértékben nagyobb előfordulási gyakoriságáról számoltak be azoknál a vedolizumabbal kezelt betegeknél, akik korábban TNF α -gátló kezelésben részesültek, azokhoz a betegekhez képest, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben.

Rosszindulatú daganatok

Összességében a klinikai program eddigi eredményei nem utalnak a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatára vedolizumab-kezelés mellett, azonban a rosszindulatú daganatok száma alacsony és a hosszú távú expozíció korlátozott volt. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során legfeljebb 10 mg/ttkg-os dózisokat (az ajánlott dózis körülbelül 2,5-szerese) alkalmaztak intravénásan. Klinikai vizsgálatok során nem észleltek dóziskorlátozó toxicitást.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámias tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L04AG05.

Hatásmechanizmus

A vedolizumab a bélre szelektív immunszuppresszív biológiai szer. Humanizált monoklonális antitest, mely specifikusan kötődik az $\alpha_4\beta_7$ -integrinhez, ami elsősorban a bélbe irányuló „homing” jelenséget mutató T-helper lymphocytaikon expresszálódik. A vedolizumab a bizonyos lymphocytaikon található $\alpha_4\beta_7$ -hez kötődve gátolja ezen sejtek adhézióját a mucosalis addressin sejtadhéziós molekula-1-hez (MAdCAM-1), de nem gátolja a vascularis sejtadhéziós molekula-1-hez (VCAM-1). A MAdCAM-1-et főként a bél epithelialis sejtei expresszálják, és kritikus szerepet játszik a T-lymphocytaiknak a

gastrointestinalis tractus szövetei felé irányuló homing mechanizmusában. A vedolizumab nem kötődik az $\alpha_4\beta_1$ és $\alpha_E\beta_7$ integrinekhez, valamint nem gátolja ezek működését.

Az $\alpha_4\beta_7$ -integrin a memória T-helper lymphocyták külön alpopulációján expresszálódik, melyek preferenciálisan a gastrointestinalis (GI) tractusba vándorolnak, és előidézik a GI tractus két immunmediált, krónikus gyulladásal járó kórképére, a colitis ulcerosára és a Crohn-betegségre jellemző gyulladást. A vedolizumab colitis ulcerosás és Crohn-betegeknél csökkenti a gastrointestinalis gyulladást. Az $\alpha_4\beta_7$ és a MAdCAM-1 közötti interakció gátlásával a vedolizumab nem emberszabású főemlősöknél gátolja a bél felé irányuló homing jelenséget mutató memória T-helper lymphocyták átvándorlását a vascularis epitheliumon keresztül a parenchymás szövetbe, valamint e sejtek számának reverzibilis megháromszorozódását idézte elő a perifériás vérben. A vedolizumab murin prekursora enyhítette a gastrointestinalis gyulladást a colitis ulcerosa egyik állatmodelljében, a colitises gyapjasfejű tamarinban.

Egészséges egyéneknél, colitis ulcerosás betegeknél, illetve Crohn-betegeknél a vedolizumab nem emeli a neutrophil, basophil és eosinophil granulocyták, a B-helper és a cytotoxicus T-lymphocyták, az össz memória T-helper lymphocyták, a monocyták és a természetes ölősejtek számát, valamint nem okoz leukocytosist a perifériás vérben.

A sclerosis multiplex állatmodelljében, nem emberszabású főemlősökben előidézett kísérletes autoimmun encephalomyelitisben a vedolizumab nem befolyásolta a központi idegrendszeri immunsurveillance-t és gyulladást. A vedolizumab nem befolyásolta a bőr és az izom antigénprovokációra adott válaszát (lásd 4.4 pont). Ezzel szemben a vedolizumab egészséges önkénteseknél gátolta a gastrointestinalis antigénprovokációra létrejövő immunválaszt (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Vedolizumab-ellenes antitestek jelenhetnek meg a vedolizumab-kezelés alatt, melyek közül a legtöbb neutralizáló. A vedolizumab-ellenes antitestek termelődését a vedolizumab-clearance emelkedése és kisebb mértékű klinikai remisszió kísérte.

Farmakodinámiás hatások

Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során 0,2 és 10 mg/ttkg közötti dózisoknál a bél immunsurveillance mechanizmusában szerepet játszó keringő lymphocyták alpopulációin megtalálható $\alpha_4\beta_7$ -receptorok több mint 95%-os telítettségét figyelték meg a betegeknél.

A vedolizumab nem befolyásolta a CD4⁺ és CD8⁺ lymphocyták vándorlását a központi idegrendszerbe, amit igazolt az, hogy egészséges önkénteseknél a cerebrospinalis folyadékban a CD4⁺/CD8⁺ aránya nem változik vedolizumab beadása előtt és után. Ezek az adatok egybevágnak a nem emberszabású főemlősöknél végzett vizsgálatokkal, amelyek nem mutattak ki a központi idegrendszeri immunsurveillance-ra gyakorolt hatásokat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Colitis ulcerosa - vedolizumab intravénás alkalmazáskor

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában (6 és 12 közötti Mayo-pontszám ≥ 2 -es endoszkópos alpontszámmal) szenvedő, felnőtt betegek kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, melyben a 6. héten és az 52. héten értékelték a hatásossági végpontokat (GEMINI 1). A bevont betegeknél legalább 1 hagyományos terápia, köztük kortikoszteroidok, immunmodulátorok és/vagy a TNF α -gátló infliximab alkalmazása sikertelennek bizonyult (a primer non-reszpondereket is beleértve). Oralis aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulátorok egyidejű stabil dózisának alkalmazása megengedett volt.

A 6. heti végpontok értékeléséhez 374 beteget randomizáltak kettős vak elrendezésben (3:2) a 0. héten és a 2. héten 300 mg vedolizumabbal vagy placebóval végzendő kezelésre. Az elsődleges végpont a 6. héten klinikai választ mutató betegek aránya volt (definíciója: ≥ 3 -as Mayo-összpontszám és $\geq 30\%$ -os csökkenés a kiinduláshoz képest, amit a rectalis vérzést jelző alpontszám ≥ 1 pontos csökkenése vagy a rectalis vérzés ≤ 1 pontos abszolút pontszáma kísér). A 2. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

2. táblázat: A GEMINI 1 vizsgálat 6. heti hatásossági eredményei

Végpont	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinikai válasz	26%	47%*
Klinikai remisszió [§]	5%	17% [†]
Nyálkahártya-gyógyulás [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinikai remisszió: a teljes Mayo-pontszám ≤ 2 pont és egyik alpontszám sem nagyobb 1-nél

[¶]Nyálkahártya gyógyulás: ≤ 1 pontos Mayo endoszkópos alpontszám

A vedolizumab klinikai válaszra, remisszióra és a nyálkahártya gyógyulásra gyakorolt előnyös hatását figyelték meg a TNF α -gátlóval korábban nem kezelt és a TNF α -gátlóval korábban sikertelenül kezelt betegek esetében egyaránt.

A GEMINI 1 vizsgálatban a betegek 2 csoportja kapott vedolizumabot a 0. és a 2. héten: az 1. csoport betegeit randomizálták 300 mg vedolizumabbal, vagy placebóval végzett kettős vak elrendezésű kezelésre, a 2. csoport betegeit pedig nyílt elrendezésben kezelték 300 mg vedolizumabbal. A hatásosság 52. heti értékeléséhez az 1. és a 2. csoportból 373 olyan beteget randomizáltak kettős vak módszerrel (1:1:1) a következő, 6. héttől kezdődően végzett kezelések egyikére, akik vedolizumab-kezelésben részesültek, és akiknél klinikai választ értek el a 6. héten: 300 mg vedolizumab nyolchetente, 300 mg vedolizumab négyhetente vagy placebo négyhetente. A 6. héttől kezdődően azoknál a betegeknél, akiknél klinikai választ értek el, és kaptak kortikoszteroidokat, meg kellett kezdeni a kortikoszteroid-kezelés fokozatos leépítését. Az elsődleges végpont az 52. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt. A 3. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

3. táblázat: A GEMINI 1 52. heti hatásossági eredményei

Végpont	Placebo n = 126*	iv. alkalmazott vedolizumab nyolchetente n = 122	iv. alkalmazott vedolizumab négyhetente n = 125
Klinikai remisszió	16%	42% [†]	45% [†]
Tartós klinikai válasz [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Nyálkahártya-gyógyulás	20%	52% [†]	56% [†]
Tartós klinikai remisszió [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió [♦]	14%	31% [§]	45% [†]

*A placebocsoportba tartoznak azok az alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten vedolizumabot kaptak, és a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Tartós klinikai válasz: klinikai válasz a 6. és az 52. héten

[#]Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a 6. és az 52. héten

[♦]Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió: a vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmazó betegek, akik a 6. héttől kezdődően abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A betegek száma n = 72 volt a placebocsoportban, n = 70 a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban és n = 73 a négyhetenként vedolizumabbal kezelt csoportban.

A feltáró elemzések további adatokat szolgáltatnak a főbb vizsgált alpopulációkra vonatkozóan. A betegek körülbelül harmadánál volt sikertelen a korábbi TNF α -gátló terápia. E betegek közül a nyolchetente vedolizumabbal kezelték 37%-ánál, a négyhetente vedolizumabbal kezelték 35%-ánál és a placebót kapó betegek 5%-ánál érték el klinikai remissziót az 52. hétre. A korábbi TNF α -gátlóval sikertelenül kezelt, és a nyolchetente vedolizumabbal, négyhetente vedolizumabbal vagy placebóval kezelt populációban sorrendben javulást figyeltek meg a tartós klinikai válaszban (47%, 43%, 16%), a nyálkahártya gyulladásban (42%, 48%, 8%), a tartós klinikai remisszióban (21%, 13%, 3%) és a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszióban (23%, 32%, 4%).

A 6. héten választ nem mutató betegek a vizsgálatban maradtak és vedolizumabot kaptak négyhetente. A 10. és a 14. héten a részleges Mayo-pontszámok alapján a vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb hányadánál (sorrendben 32%, illetve 39%-ánál) érték el klinikai választ, mint a placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 15%, illetve 21%-ánál).

Azon betegeknek, akiknél a nyolchetenkénti vedolizumab-kezelésnél megszűnt a terápiás válasz, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 25%-ánál sikerült klinikai remissziót elérni a 28. hétre és az 52. hétre.

Azon betegeknek, akiknél terápiás választ értek el miután a vedolizumabot kaptak a 0. héten és a 2. héten, majd placebóra randomizálták (6–52 héten át), megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 45%-ánál érték el klinikai remissziót a 28. hétre, és 36%-uknál az 52. hétre.

Ebben a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban a vedolizumab-kezelésnek a részleges Mayo-pontszám, a klinikai remisszió és a klinikai válasz alapján mért előnyei egészen a 196. hétig megmutatkoztak.

Az egészségfüggő életminőség (Health-related quality of life – HRQOL) mérése egy betegségspecifikus eszköz, a gyulladásos bélbetegségekre vonatkozó kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) alapján, valamint az SF-36 és az EQ-5D generikus kérdőívek alapján történt. Egy feltáró elemzés azt mutatja, hogy klinikailag számottevő javulást figyeltek meg a vedolizumab-csoportokban, és a 6. hétre, és az EQ-5D és EQ-5D VAS pontszámok, a IBDQ valamennyi alszkálája (béltünetek, szisztémás funkció, érzelmi funkció és társas funkció), valamint az SF-36 valamennyi alszkálája, köztük a fizikális komponens összefoglalása (Physical Component Summary – PCS) és a mentális komponens összefoglalása (Mental Component Summary – MCS) alapján a 6. hétre és az 52. hétre bekövetkezett javulás szignifikánsan nagyobb mértékű volt a placebo-csoportéhoz képest.

Colitis ulcerosa – vedolizumab subcutan alkalmazáskor

A subcutan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát a közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek (6 és 12 közötti Mayo-pontszám, ≥ 2 -es endoszkópos alpontszámmal) kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, melyben az 52. héten értékelték a hatásossági végpontokat (VISIBLE 1). A VISIBLE 1 vizsgálatban, a bevont betegeknél ($n = 383$) legalább 1 hagyományos terápia, köztük a kortikoszteroidok, immunmodulátorok és/vagy a TNF α -gátlók alkalmazása sikertelennek bizonyult (a primer non reszpondereket is beleértve). Az orálisan alkalmazott aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok egyidejű alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték.

A nyílt elrendezésű szakaszban, az intravénás vedolizumab-kezelés 6. hetében klinikai választ elért betegek alkalmasnak minősültek a randomizálásra. Az 52. hét végpontjainak értékeléséhez 216 (56,4%) beteget randomizáltak és kezelték egy kettős vak elrendezésben (2:1:1) a következő kezelési sémák egyike szerint: 108 mg subcutan alkalmazott vedolizumab kéthetente, 300 mg intravénásan alkalmazott vedolizumab nyolchetente, vagy placebo. A vedolizumab- és a placebo csoport betegeinek kiindulási demográfiai adatai hasonlóak voltak. A kiindulási Mayo-pontszám 9 és 12 között (súlyos colitis ulcerosa) volt a teljes vizsgálati populáció kb.

62%-ánál, illetve 6 és 8 között volt (középsúlyos colitis ulcerosa) a teljes vizsgálati populáció kb. 38%-ánál.

A vizsgálat elsődleges végpontja a klinikai remisszió volt, amelynek definíciója szerint a Mayo összpontszám ≤ 2 , és egyik alpontszám sem lehet nagyobb 1-nél az 52. héten azoknál a betegeknél, akik klinikai választ értek el az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett indukciós kezelés 6. hetében. A klinikai választ a Mayo összpontszám ≥ 3 ponttal való csökkenéseként és a kiinduláshoz viszonyított $\geq 30\%$ -os változásaként határozták meg, amit a rectalis vérzést jelző részpontszám ≥ 1 pontos csökkenése vagy a rectalis vérzés ≤ 2 pontos abszolút részpontszáma kísért, illetve egyik részpontszám sem > 1 .

A 4. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

4. táblázat A VISIBLE 1 hatásossági eredményei az 52. héten

Végpont ^a	placebo ^b n = 56	sc. alkalmazott vedolizumab 108 mg kéthetente n = 106	iv. alkalmazott vedolizumab 300 mg nyolchetente n = 54	Kezelési különbség pontértékelése ^c (95%-os CI) sc. alkalmazott vedolizumab vs. placebo	P-érték ^c
Klinikai remisszió ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Nyálkahártya- gyógyulás ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Tartós klinikai válasz ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Tartós klinikai remisszió ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (–6,6; 25,7)	p = 0,076 (NSZ)
Kortikoszteroid- mentes klinikai remisszió ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (–4,5; 43,7)	p = 0,067 (NSZ)

^aA végpontok abban a sorrendben vannak feltüntetve, amely sorrendben az állandó sorozatú vizsgálatot végezték az 1. Típusú hiba ellenőrzésére 5%-nál

^bA placebo csoportba tartoznak azok az alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten intravénásan alkalmazott vedolizumabot kaptak, és a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

^cA kezelési különbségek és a végpontok p-értékeinek kiszámítása a Cochran-Mantel-Haenszel módszerrel történt.

^dKlinikai remisszió: A Mayo összpontszám ≤ 2 pont és egyik alpontszám sem nagyobb 1-nél az 52. héten.

^eNyálkahártya gyógyulás: ≤ 1 pontos Mayo endoszkópos alpontszám

^fTartós klinikai válasz: Klinikai válasz a 6. és 52. héten

^gTartós klinikai remisszió: Klinikai remisszió a 6. és 52. héten

^hKortikoszteroid mentes klinikai remisszió: A vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmazó betegek, akik abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A kiinduláskor kortikoszteroidot alkalmazó betegek száma n = 24 volt a placebo csoportban, n = 45 a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban és n = 21 az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban
NSZ = nem szignifikáns (kétoldali p-érték > 0,05)

Az elsődleges és másodlagos végpontokat azon betegek alcsoportjában elemezték, akiknél a TNF α -gátló kezelés (37%; n = 80) korábban sikertelen volt, és azon a betegek alcsoportjában, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben (63%; n = 136). A placebóval, illetve a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt alcsoportok vizsgálati alanyainak eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat A VISIBLE 1 vizsgálat eredményei az 52. héten a korábbi TNF α -gátló kezelésre adott válasz alapján értékelve

	Kezelés kéthetente egyszer Placebo	sc. Alkalmazott 108 mg vedolizumab
Sikertelenség a korábbi TNFα-gátló kezelés esetén	n = 19	n = 39
Klinikai remisszió	5,3%	33,3%
Nyálkahártya-gyógyulás	5,3%	46,2%
Tartós klinikai válasz	15,8%	66,7%
Tartós klinikai remisszió	0%	2,6%
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió ^a	8,3%	27,3%
TNFα-gátlóval korábban nem kezelt betegek	n = 37	n = 67
Klinikai remisszió	18,9%	53,7%
Nyálkahártya-gyógyulás	29,7%	62,7%
Tartós klinikai válasz	35,1%	62,7%
Tartós klinikai remisszió	8,1%	22,4%
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió ^b	8,3%	30,4%

^a Azon betegek száma, akiknél korábban sikertelen volt a TNF α -gátló kezelés és kiinduláskor orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, n = 12 volt a placebocsoportban és n = 22 volt a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban

^b Azon betegek száma, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben és kiinduláskor orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, n = 12 volt a placebocsoportban és n = 23 volt a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban

Az egészségfüggő életminőség (*Health related quality of life – HRQOL*) mérése egy betegségspecifikus eszköz, a gyulladásos bélbetegségekre vonatkozó kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*) alapján, valamint az EuroQol-5 Dimenzió (EQ-5D, az EQ 5D VAS-t is ideértve), generikus kérdőívek alapján történt. A munkaképességet a Munkaképességre és Tevékenységszökkenésre vonatkozó kérdőív (WPAI-UC) alapján értékelték. A subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb mértékű javulást értek el az IBDQ, EQ-5D és WPAI-UC pontszámokban az 52. héten, mint a placebót kapó betegek.

Azok a betegek, akik befejezték a VISIBLE 1 vizsgálatot, alkalmasnak minősültek egy jelenleg folyamatban lévő nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra a subcutan alkalmazott vedolizumab-kezelés biztonságosságának és hatékonyságának értékelésére colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

Azok a VISIBLE 1 vizsgálatba bevont betegek, akik nem értek el klinikai választ a 6. héten, egy harmadik 300 mg-os vedolizumab dózist kaptak intravénás infúzióban a 6. héten. Azok közül a betegek közül, aki 300 mg vedolizumabot kaptak intravénás infúzióban a 6. héten, 79,7% (114/143) ért el klinikai választ a 14. héten. Azok a betegek, akik klinikai választ értek el a 14. héten alkalmasak voltak egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett klinikai vizsgálatba történő beválasztásra, és 108 mg vedolizumabot kaptak subcutan, kéthetente. A klinikai remissziót, amelyet a Mayo részpontszám alapján értékelték (standard mértékegység, mely a Mayo összpontszám 4 pontozott alsóskálájából 3-at tartalmaz: a széklet gyakoriságát, rectalis vérzést, illetve az orvos általános megítélését) ezen betegek 39,2%-a (40/102) érte el a 40. héten a subcutan alkalmazott vedolizumabra való átállításukat követően a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban.

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab kezelési csoportba randomizált betegek a VISIBLE 1 vizsgálatban 300 mg vedolizumabot kaptak intravénásan a 0., a 2. és a 6. héten, majd azt követően nyolchetente az 52. hétig. Az 52. héten ezeket a betegeket bevonták a nyílt elrendezésű, kiterjesztett klinikai vizsgálatba, és 108 mg vedolizumabot kaptak subcutan, kéthetente. A részleges Mayo-

pontszám alapján értékelt klinikai remissziót a betegek 77%-a érte el a subcutan alkalmazott vedolizumabra való átállításukat követően a 24. héten a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban.

Crohn-betegség – vedolizumab intravénás alkalmazásakor

Az intravénásan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegségben (a Crohn-betegség aktivitási index [CDAI] 220 és 450 közötti pontszáma) szenvedő felnőttek kezelésében 2 vizsgálat (a GEMINI 2 és 3) során értékelték. A bevont betegeknél legalább egy hagyományos terápia, köztük kortikoszteroidok, immunmodulátorok és/vagy TNF α -gátló, sikertelen volt (a primer non-reszpondereket is beleértve). Oralis kortikoszteroidok, immunmodulátorok és antibiotikumok egyidejű stabil dózisa megengedett volt.

A GEMINI 2 vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, mely a hatásossági végpontokat értékelte a 6. héten és az 52. héten. A betegeket (n = 368) kettős vak módszerrel randomizálták (3:2) vedolizumab 300 mg kétféle dózisának vagy placebónak a 0. és a 2. héten történő alkalmazására. A két elsődleges végpont a 6. héten klinikai remisszióban (definíciója: CDAI-pontszám ≤ 150) lévő betegek aránya, valamint a 6. héten fokozott klinikai választ (definíciója: a CDAI-pontszám ≥ 100 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest) mutató betegek aránya volt (lásd a 6. táblázatot).

A GEMINI 2 vizsgálatban 2 olyan betegcsoport volt, akik vedolizumabot kaptak a 0. és a 2. héten: az 1. csoport betegeit randomizálták 300 mg vedolizumabbal, vagy placebóval végzett kettős vak kezelésre, a 2. csoport betegeit pedig nyílt elrendezésben kezelték 300 mg vedolizumabbal. A hatásosság 52. heti értékeléséhez az 1. és a 2. csoportból 461 olyan beteget randomizáltak kettős vak módszerrel (1:1:1) a következő, 6. héttől kezdődően végzett kezelések egyikére, akik vedolizumab-kezelésben részesültek, és akiknél a 6. hétre klinikai választ értek el (definíciója: ≥ 70 pontos csökkenés a CDAI-pontszámban a kiindulási értékhez képest): 300 mg vedolizumab nyolchetente, 300 mg vedolizumab négyhetente vagy placebo négyhetente. A 6. héten klinikai választ mutató betegeknél meg kellett kezdeni a kortikoszteroid-kezelés fokozatos leépítését. Az elsődleges végpont az 52. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt (lásd a 7. táblázatot).

A GEMINI 3 vizsgálat egy második randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, mely a hatásosságot értékelte a 6. héten és a 10. héten a betegek azon alcsoportjában, akiknél sikertelen volt legalább 1 hagyományos terápia és sikertelen volt a TNF α -gátló terápia (beleértve a primer non-reszpondereket is), valamint a teljes populációban, melybe azon betegek is beletartoztak, akiknél sikertelen volt legalább 1 hagyományos terápia, és TNF α -gátló terápiában korábban nem részesültek. A betegeket (n = 416), akik között körülbelül 75% volt a TNF α -gátlóval sikertelenül kezelték aránya, kettős vak módszerrel randomizálták (1:1) a 0., 2. és 6. héten 300 mg vedolizumabbal vagy placebóval végzett kezelésre. Az elsődleges végpont a 6. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt a TNF α -gátlóval sikertelenül kezelték alpopulációjában. Amint az a 6. táblázatból kiderül – bár az elsődleges végpont nem teljesült – a feltáró elemzések azt mutatják, hogy klinikailag jelentős eredményeket figyeltek meg.

6. táblázat: A GEMINI 2 és 3 hatásossági eredményei a 6. és a 10. héten

Vizsgálat végpontja	Placebo	iv. alkalmazott vedolizumab
GEMINI 2 vizsgálat		
Klinikai remisszió, 6. hét		
Összesítve	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF α -gátló(k) sikertelensége	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α -gátló(k) kezelésben még nem részesült	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Fokozott klinikai válasz, 6. hét		
Összesítve	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
TNF α -gátló(k) sikertelensége	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α -gátló(k) kezelésben még nem részesült	30% (n = 76)	42% (n = 109)
A szérum-CRP változása a kiindulástól a 6. hétre, medián érték (mikrogramm/ml)		
Összesen‡	−0,5 (n = 147)	−0,9 (n = 220)
GEMINI 3 vizsgálat		
Klinikai remisszió, 6. hét		
Összesítve‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinikai remisszió, 10. hét		
Összesítve	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Tartós klinikai remisszió¶,¶		
Összesítve	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Fokozott klinikai válasz a 6. héten		
Összesítve^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF α -gátló(k) sikertelensége‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α -gátló(k) kezelésben nem részesült^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†statistikailag nem szignifikáns

‡előre meghatározott statisztikai vizsgálati eljárással feltárónak tekintendő másodlagos
végpont

§statistikailag nem szignifikáns, ezért a többi végpont statisztikai próbáját nem végezték el

¶n = 157 a placebo és n = 158 a vedolizumab esetében

#Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a 6. és a 10. héten

^Feltáró végpont

7. táblázat: A GEMINI II 52. heti hatásossági eredményei

	Placebo n = 153*	iv. alkalmazott vedolizumab nyolchetente n = 154	iv. alkalmazott vedolizumab négyhetente n = 154
Klinikai remisszió	22%	39% [†]	36% [‡]
Fokozott klinikai válasz	30%	44% [‡]	45% [‡]
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Tartós klinikai remisszió [¶]	14%	21%	16%

*A placebocsoportba tartoznak azok a vizsgálati alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten vedolizumabot kaptak, majd a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió: azok a betegek, akik a vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, majd a 6. héttől kezdődően abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A betegek száma n = 82 volt a placebocsoportban, n = 82 a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban és n = 80 a négyhetenként vedolizumabbal kezelt csoportban.

[¶]Tartós klinikai remisszió: klinikai remisszió a vizsgálati vizitek ≥ 80%-án, beleértve az utolsó vizitet is (52. hét)

Feltáró elemzések vizsgálták az egyidejű kortikoszteroidok és immunmodulátorok hatását a vedolizumabbal végzett remisszió indukcióra. A kombinációs kezelés – leginkább az egyidejű kortikoszteroiddal végzett – hatékonyabbnak bizonyult a Crohn-betegség remissziójának indukciójában, mint az önmagában vagy immunmodulátorokkal egyidejűleg adott vedolizumab, mely kisebb különbséget mutatott a remisszió arányában a placebóhoz viszonyítva. A GEMINI 2-ben a klinikai remissziós arány a 6. héten 10% volt (a placebóhoz viszonyított különbség 2%, 95%-os CI: – 6, 10) kortikoszteroidok nélkül alkalmazva szemben a 20%-kal kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazva (a placebóhoz viszonyított különbség 14%, 95%-os CI: –1, 29). A GEMINI 3-ban a releváns klinikai remissziós arány a 6. és 10. héten sorrendben 18% (a placebóhoz viszonyított különbség 3%, 95%-os CI: –7, 13) illetve 22% (a placebóhoz viszonyított különbség 8%, 95%-os CI: –3, 19) volt kortikoszteroidok nélkül alkalmazva szemben a 20% kal (a placebóhoz viszonyított különbség 11%, 95%-os CI: 2, 20) illetve 35% kal (a placebóhoz viszonyított különbség 23%, 95%-os CI: 12, 33), amikor kortikoszteroidokkal egyidejűleg alkalmazták. Ezen hatások az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásától függetlenül is észlelhetőek voltak.

A feltáró elemzések további adatokat szolgáltatnak a főbb vizsgált alpopulációkra vonatkozóan. A GEMINI 2 vizsgálatban a betegek körülbelül felénél történt korábbi sikertelen TNF α -gátló terápia. E betegek közül a nyolchetente vedolizumabbal kezeltek 28%-ánál, a négyhetente vedolizumabbal kezeltek 27%-ánál és a placebót kapó betegek 13%-ánál érték el klinikai remissziót az 52. hétre. Fokozott klinikai választ sorrendben a betegek 29%-ánál, 38%-ánál, illetve 21%-ánál, kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót pedig a betegek 24%-ánál, 16%-ánál, illetve 0%-ánál értek el.

A 6. héten a GEMINI 2-ben választ nem mutató betegek bent maradtak a vizsgálatban, és vedolizumabot kaptak négyhetente. A 10. és a 14. héten a vedolizumabbal kezelt betegek nagyobb hányadánál sorrendben, 16%-ánál illetve 22%-ánál értek el fokozott klinikai választ, mint placebóval kezeltek betegeknél, sorrendben 7%-ánál illetve 12%-ánál. Nem volt klinikailag számottevő különbség a két kezelési csoportban tapasztalt klinikai remisszió tekintetében ezekben az időpontokban. A 6. héten választ nem mutató, de a 10. hétre vagy a 14. hétre terápiás választ elérő betegeknél az 52. heti klinikai remisszió elemzései azt mutatják, hogy a non-responder Crohn-betegek számára előnyös lehet egy vedolizumab-dózis a 10. héten.

Azon betegeknél, akiknél a GEMINI 2-ben a nyolchetente végzett vedolizumab-kezelés mellett megszűnt a terápiás válasz, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kaptak vedolizumabot. Ezeknek a betegeknél 23%-ánál értek el klinikai remissziót a 28. hétre és 32%-uknál az 52. hétre.

Azon betegeknek, akiknél a vedolizumab 0. héten és 2. héten történt alkalmazását követően terápiás választ értek el, majd a randomizáció során a placebóval (6-52 héten át) kezelt csoportjába kerültek, megengedték, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba, és négyhetente kapjanak vedolizumabot. Ezen betegek 46%-ánál értek el klinikai remissziót a 28. hétre, és 41%-uknál az 52. hétre.

Ebben a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban klinikai remissziót és klinikai választ egészen a 196. hétig figyeltek meg.

Egy feltáró elemzés azt mutatta, hogy a GEMINI 2-ben klinikailag számottevő javulást figyeltek meg a négyhetenként vedolizumabbal kezelt, illetve a nyolchetenként vedolizumabbal kezelt csoportban, és a placebóval összehasonlítva a kiindulástól az 52. hétig az EQ-5D és az EQ-5D VAS pontszámok, az IBDQ-összpontszám, valamint az IBDQ béltünetek és a szisztémás funkció alsóskáláján észlelt javulások szignifikánsan nagyobb mértékűek voltak.

Crohn-betegség – vedolizumab subcutan alkalmazásakor

A subcutan alkalmazott vedolizumab hatásosságát és biztonságosságát a közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek (220 és 450 közötti CDAI-pontszám) kezelésében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták, melyben az 52. héten értékelték a hatásossági végpontokat (VISIBLE 2). A VISIBLE 2 vizsgálatban, a bevont betegeknek (n = 644) egy hagyományos terápiára nem megfelelő válasz alakult ki, megszűnt a terápiás válasz vagy nem tolerálták az adott terápiát, úgymint a kortikoszteroidokat, immunmodulátorokat és/vagy a TNF α -gátlókat (a primer non-reszpondereket is beleértve). Az orálisan alkalmazott aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok egyidejű alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték.

Azok a betegek, akik klinikai választ értek el a nyílt elrendezésű kezelésben az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal a 6. héten, alkalmasnak minősültek a randomizálásra. Az 52. heti végpontok értékeléséhez 409 (64%) beteget randomizáltak és kezelték kettős vak elrendezésben (2:1) 108 mg subcutan alkalmazott vedolizumabbal (n = 275) vagy subcutan alkalmazott placebóval (n = 134) minden 2. héten.

A vedolizumab- és a placebocsoport betegeinek kiindulási demográfiai adatai hasonlóak voltak. A kiindulási CDAI > 330 (súlyos Crohn-betegség) volt a teljes vizsgálati populáció kb. 41%-ánál és $\leq$ 330 (középsúlyos Crohn-betegség) a teljes vizsgálati populáció kb. 59%-ánál.

A 6. héttől kezdődően azoknak a betegeknek, akik klinikai választ értek el (definíciója: $\geq$ 70 pontos csökkenés a CDAI-pontszámban a kiindulási értékhez képest) és kortikoszteroidot kaptak, csökkenteniük kellett a kortikoszteroid dózisát. Az elsődleges végpont az 52. héten klinikai remissziót (CDAI-pontszám $\leq$ 150) elérő betegek aránya volt. A másodlagos végpont a fokozott klinikai választ mutató betegek aránya volt (a CDAI-pontszám $\geq$ 100 pontos csökkenése a kiinduláshoz képest) az 52. héten, a kortikoszteroid-mentes remisszióban lévő betegek aránya (a vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmazó betegek, akik abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak) az 52. héten, illetve a korábban TNF α -gátló kezelésben nem részesült betegek aránya, akik klinikai remissziót értek el (CDAI-pontszám $\leq$ 150) az 52. héten. A 8. táblázat mutatja az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséből származó eredményeket.

8. táblázat A VISIBLE 2 hatásossági eredményei az 52. héten

Végpont*	Placebo [†] n = 134	sc. alkalmazott 108 mg vedolizumab kéthetente n = 275	Becsült [‡] kezelési különbség (95%-os CI) sc. alkalmazott vedolizumab és placebo	P-érték [‡]
Klinikai remisszió [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Fokozott klinikai válasz [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NSZ)
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Klinikai remisszió korábban TNF α -gátlóval nem kezelt betegeknél ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*A végpontok abban a sorrendben vannak feltüntetve, amely sorrendben az állandó sorozatú vizsgálatot végezték az 1. típusú hiba ellenőrzésére 5%-nál

[†]A placebocsoportba tartoznak azok az alanyok, akik a 0. héten és a 2. héten intravénás vedolizumabot kaptak, és a randomizáció során a 6. héttől az 52. hétig placebót kapó csoportba kerültek.

[‡]A kezelési különbségek és a végpontok p-értékeinek kiszámítása a Cochran-Mantel-Haenszel-módszerrel történt.

[§]Klinikai remisszió: CDAI-pontszám $\leq$ 150 az 52. héten

[#]Fokozott klinikai válasz: A CDAI-pontszám a kiindulástól számított $\geq$ 100 pontos csökkenése (0. hét), 52. hét

^{**}Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió: A vizsgálat kezdetén orális kortikoszteroidokat alkalmazó betegek, akik abbahagyták a kortikoszteroidok alkalmazását, és klinikai remisszióban voltak az 52. héten. A kiinduláskor kortikoszteroidot alkalmazó betegek száma n = 44 volt a placebocsoportban és n = 95 a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban.

^{††} Klinikai remisszió (CDAI-pontszám $\leq$ 150 az 52. héten) a korábban TNF α -gátlóval nem kezelt betegeknél (n = 63 placebo; n = 107 subcutan vedolizumab)

^{‡‡} névleges p-érték

NSZ = nem szignifikáns (kétoldali p-érték > 0,05)

Az elsődleges és másodlagos végpontokat olyan betegek alcsoportjában értékelték, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben (42%; n = 170), akiknél korábban a TNF α -gátló kezelés sikertelennek bizonyult (51%; n = 210), illetve olyan betegeknél, akik korábban kaptak TNF α -gátló kezelést, és nem tapasztalták a kezelés sikertelenségét (7%; n = 29). A placebóval, illetve a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt alcsoportok vizsgálati alanyainak eredményeit a 9. és 10. táblázat tartalmazza.

9. táblázat Hatásossági eredmények az 52. héten a TNF α -gátlókkal korábban nem kezelt betegeknél a VISIBLE 2 vizsgálatban

Végpont	Placebo n = 63	sc. alkalmazott 108 mg vedolizumab kéthetente n = 107	Kezelési különbségek (95%-os CI) sc. alkalmazott vedolizumab és placebo
Klinikai remisszió	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Fokozott klinikai válasz	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

^{**} Azon betegek száma, akik korábban nem részesültek TNF α -gátló kezelésben és kiinduláskor orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, n = 22 volt a placebocsoportban, és n = 39 volt a subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt csoportban

10. táblázat Hatásossági eredmények az 52. héten a TNF α -gátlókkal korábban sikertelenül kezelt betegekénél a VISIBLE 2 vizsgálatban

Végpont	Placebo n = 59	sc. alkalmazott 108 mg vedolizumab kéthetente n = 151	Kezelési különbségek (95%-os CI) sc. alkalmazott vedolizumab és placebo
Klinikai remisszió	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Fokozott klinikai válasz	45,8%	49,0%	3,2 (–11,8; 18,2)
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

** Azon betegek száma, akiknél korábban sikertelen volt a TNF α -gátló kezelés és kiinduláskor orális kortikoszteroidokat alkalmaztak, n = 20 volt a placebocsoportban, és n = 52 volt a subcutan alkalmazott vedolizumabot kapó csoportban

A HRQOL értékelése az IBDQ betegségsspecifikus kérdőív és az EQ-5D (beleértve az EQ-5D VAS-t) generikus kérdőív alapján történt. A munkaképességet a WPAI-CD alapján értékelték. A subcutan alkalmazott vedolizumabbal kezelt betegek az IBDQ, EQ-5D és WPAI-CD pontszámok nagyobb mértékű javulását érték el az 52. héten, mint a placebót kapó betegek.

Azok a betegek, akik befejezték a VISIBLE 2 vizsgálatot, alkalmasnak minősültek egy jelenleg folyamatban lévő nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra a subcutan vedolizumab-kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegségben szenvedő betegekénél.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a vedolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vedolizumab egyszeri és ismételt dózisainak farmakokinetikáját egészséges egyének és közepesen súlyos, súlyos aktivitású colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták.

Felszívódás

Azoknál a betegekénél, akik 300 mg vedolizumabot kaptak intravénásan, 30 perces intravénás infúzióban a 0. és a 2. héten, a völgyszérumkoncentráció átlaga 27,9 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 15,51) volt a 6. héten colitis ulcerosa, illetve 26,8 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 17,45) Crohn-betegség esetén. Az intravénásan alkalmazott vedolizumabbal végzett vizsgálatokban, a 6. héttől kezdődően a betegek 300 mg vedolizumabot kaptak intravénásan, nyolc- vagy négyhetente. Colitis ulcerosás betegekénél a völgyszérumkoncentráció átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban, sorrendben 11,2 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 7,24) illetve 38,3 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 24,43) volt. Crohn-betegékénél a völgyszérumkoncentráció átlaga egyensúlyi állapotban, sorrendben 13,0 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 9,08) illetve 34,8 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 22,55) volt.

A colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegségben szenvedő, subcutan vedolizumabot a 6. héttől kapó betegekkel végzett vizsgálatokban, a betegek kéthetente 108 mg vedolizumabot kaptak subcutan. Az átlagos steady state szérum völgyszérumkoncentráció 35,8 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 15,2) volt a colitis ulcerosában, illetve 31,4 mikrogramm/ml (SD $\pm$ 14,7) volt a Crohn-betegségben szenvedő betegekénél. A vedolizumab biohasznosulása egyetlen 108 mg-os dózis subcutan beadását követően az egyetlen dózis intravénás beadásához képest hozzávetőlegesen 75% volt. A maximális szérumkoncentráció elérésének medián ideje (t_{max}) 7 nap volt (3 és 14 nap között), az átlagos maximális szérumkoncentráció (C_{max}) pedig 15,4 mikrogramm/ml volt (SD $\pm$ 3,2).

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy a vedolizumab eloszlási térfogata körülbelül 5 liter. A vedolizumab plazmafehérjékhez való kötődését nem vizsgálták. A vedolizumab terápiásan alkalmazott monoklonális antitest, ezért várhatóan nem kötődik plazmafehérjékhez.

A vedolizumab intravénás alkalmazást követően nem jut át a vér-agy-gáton. Az egészséges vizsgálati alanyoknál, intravénásan alkalmazott 450 mg vedolizumabot nem mutatták ki cerebrospinalis folyadékból.

Elimináció

Az intravénás és szubkután alkalmazásból származó adatok alapján a populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy a vedolizumab clearance-e körülbelül 0,162 l/nap (lineáris eliminációs útvonalon keresztül), és felezési ideje a szérumban 26 nap. A vedolizumab eliminációjának pontos útja nem ismert. Populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy az alacsony albuminszint, a nagyobb testtömeg és az anti-TNF gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés fokozhatja ugyan a vedolizumab clearance-ét, ezek hatásának nagyságrendjét azonban nem tekintik klinikailag relevánsnak.

Linearitás

A vedolizumab 1 mikrogramm/ml-t meghaladó szérumkoncentrációk mellett lineáris farmakokinetikát mutatott.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor nem befolyásolja a vedolizumab clearance-ét colitis ulcerosás betegeknél és Crohn-betegeknél. Nem végeztek a szakmai szabályoknak megfelelő vizsgálatokat a vese- vagy májkárosodás hatásának vizsgálatára a vedolizumab farmakokinetikája tekintetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A karcinogén hatás felmérésére nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a vedolizumabbal, mivel a monoklonális antitestekre farmakológiaiilag reszponzív modellek nem léteznek. Egy farmakológiaiilag reszponzív fajban (makákóknál) 13 és 26 hetes toxicitási vizsgálatokban nem volt jele cellularis hyperplasiának vagy szisztémás immunmodulációnak, amely potenciálisan tumorképződéssel járhatna. Továbbá *in vitro* nem észleltek az $\alpha_4\beta_7$ integrint expresszáló humán tumorsejtvonal proliferációs sebességére vagy citotoxicitására gyakorolt hatást a vedolizumabnál.

Speciális termékenységi vizsgálatokat állatokban nem végeztek a vedolizumabbal. A makákóknál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból nem vonható le végleges következtetés a hím reprodukzív szerveket illetően. Tekintve, hogy a vedolizumab majomban és emberben nem kötődik a hím reprodukzív szövethez, valamint a $\beta 7$ integrin-génkiütött hím egereknél ép fertilitás figyelhető meg, ezért a vedolizumab várhatóan nem befolyásolja a hímek termékenységét.

Vemhes makákóknak a gesztáció idejének nagyrésztében vedolizumabot adva nem eredményezett teratogén hatást vagy az utódok prenatális és 6 hónapos korig terjedő postnatalis fejlődésére gyakorolt hatást. A kéthetente 100 mg/ttkg vedolizumabbal kezelt 11 makákó közül 3-nál kis koncentrációban

(< 300 mikrogramm/l) kimutatták a tejben a vedolizumabot a 28. postpartum napon, de egyetlen 10 mg/ttkg-os dózissal kezelt állatnál sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát
nátrium-citrát-dihidrát
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid
L-arginin-hidroklorid
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket, illetve az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.
Nem fagyasztható!

Amennyiben szükséges, egyetlen előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll fénytől védve a hűtőszekrényen kívül is tartható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 7 napig. Ne használja az előretöltött fecskendőt, illetve az előretöltött injekciós tollat, ha több mint 7 napig elfelejtette betenni azt a hűtőszekrénybe.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció I. típusú üveg 1 ml-es fecskendőben fix 27 G-s falvastagságú, 1,27 cm hosszú tűvel. A fecskendő egy műanyag héjba ágyazott gumi tűvédő kupakkal és egy gumidugattyúval van ellátva. A subcutan alkalmazásra szolgáló, vedolizumabot tartalmazó előretöltött fecskendő egy egydózisú, egyszerűhasználatos gyógyszeradagoló rendszer kézi befecskendezéssel. Minden előretöltött fecskendő el van látva egy biztonsági szerkezettel, amely egy tűvédőt húz a tűre és rögzít azon az injekció beadása után.

Egyszeres csomagolás: 1 db vagy 2 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomag.
Többszörös csomagolás: 6 db (6 db egyszeres csomag) előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös csomagolás.

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban I. típusú üveg 1 ml-es fecskendőben fix 27 G-s falvastagságú, 1,27 cm hosszú tűvel. A fecskendő egy műanyag héjba ágyazott gumi tűvédő kupakkal és egy gumidugattyúval van ellátva. A subcutan alkalmazásra szolgáló, vedolizumabot tartalmazó előretöltött injekciós toll egy egydózisú, egyszerűhasználatos gyógyszeradagoló rendszer mechanikus befecskendezéssel. Mindegyik előretöltött

injekciós toll egy automatikus tűvédővel van ellátva, amely a tűre tolódik és rögzül, amint az injekciós tollat eltávolítja a beadás helyéről.

Egyszeres csomagolás: 1 db, 2 db vagy 6 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomag.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadásra vonatkozó utasítások

Ha kivette az előretöltött fecskendőt, illetve az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből, az injekció beadása előtt várjon 30 percet, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

Az előretöltött fecskendőt, illetve előretöltött injekciós tollat ne hagyja közvetlen napsugárzásnak kitéve.

Nem fagyasztható! Ne alkalmazza, ha le volt fagyasztva.

Beadás előtt vizsgálja meg az oldatot, hogy nem láthatók-e benne részecskék, és nem színeződött-e el. Az oldat színtelen vagy sárga színű kell legyen. Ne használja az előretöltött fecskendőt, illetve az előretöltött injekciós tollat, ha abban részecskék láthatók vagy elszíneződött.

Az előretöltött fecskendők, illetve előretöltött injekciós tollak kizárólag egyszeri használatra szolgálnak.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/14/923/002: 1 db előretöltött fecskendő

EU/1/14/923/003: 2 db előretöltött fecskendő

EU/1/14/923/004 többszörös csomagolás: 6 db (6db egyszeres csomag) előretöltött fecskendő

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/14/923/005: 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/14/923/006: 2 db előretöltött injekciós toll

EU/1/14/923/007: 6 db előretöltött injekciós toll

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 22.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR-ok)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

- **A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (300 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
vedolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg vedolizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
60 mg vedolizumabot tartalmaz feloldás után milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid és poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (300 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
vedolizumab

Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

300 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ (108 mg)
(KIVÉVE A TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSOKAT)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
vedolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

2 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az előretöltött fecskendő külső dobozában, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entyvio 108 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**KÜLSŐ DOBOZ TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁSHOZ (BLUE BOX-SZAL) (108 mg)
(6×1 db ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
vedolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Többszörös csomagolás: 6 db (6 db egyszeres csomag) előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az előretöltött fecskendő külső dobozában, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/004 (6×1 db előretöltött fecskendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entyvio 108 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBSZÖRÖS CSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL) — ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐK (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
vedolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött fecsekendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin,
L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. **További információkért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő

Többszörös csomagolás része, önállóan nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri használatra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az előretöltött fecskendő külső dobozában, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/004 (6×1 db előretöltött fecskendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entyvio 108 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

FEDŐFÓLIA (ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ) (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
vedolizumab

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri használatra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐCÍMKE (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Entyvio 108 mg injekció
vedolizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,68 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
vedolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll

2 db előretöltött injekciós toll

6 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri használatra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az előretöltött injekciós toll külső dobozában, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

EU/1/14/923/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Entyvio 108 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

FEDŐFÓLIA (ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
vedolizumab

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S (Takeda logóként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag egyszeri használatra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TOLLCÍMKE (108 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Entyvio 108 mg injekció
vedolizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,68 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Entyvio 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz vedolizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Entyvio beadása előtt
3. Hogyan adják be az Entyvio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Entyvio?

Az Entyvio hatóanyaga a vedolizumab. A vedolizumab az úgynevezett monoklonális antitestek (MA) csoportjába tartozó biológiai gyógyszer.

Hogyan hat az Entyvio?

Az Entyvio gátolja a fehérvérsejtek felületén található egyik fehérjét, azt, amelyik a fekélyes vastagbélgyulladás, a Crohn-betegség és a pouchitis során kialakuló gyulladást okozza. Ez mérsékli a gyulladást.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Entyvio?

Az Entyvio-t az alábbi betegségekkel járó jelek és tünetek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- közepesen súlyos, súlyos aktivitású fekélyes vastagbélgyulladás,
- közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegség,
- közepesen súlyos, súlyos aktivitású krónikus pouchitis.

Fekélyes vastagbélgyulladás

A fekélyes vastagbélgyulladás egy olyan betegség, amely a vastagbél gyulladását okozza. Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség egy olyan betegség, amely a tápcsatorna gyulladását okozza. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére.

Pouchitis

A pouchitis egy, a fekélyes vastagbélgyulladás kezelését szolgáló műtét során létrehozott tasak belső falának gyulladásával járó betegség. Ha Ön pouchitisben szenved, lehet, hogy először antibiotikumot

fog kapni. Amennyiben szervezete nem reagál elég jól az antibiotikumra, kezelőorvosa Entyvio-t adhat Önnek a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentésére.

2. Tudnivalók az Entyvio beadása előtt

Ne alkalmazza az Entyvio-t

- ha Ön allergiás a vedolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos, aktív fertőzése van, mint például a tbc (tuberkulózis), vérmérgezés, súlyos hasmenés és hányás (gyomor-bélhurut), idegrendszeri fertőzés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kérje ki kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, mielőtt beadnák Önnek az Entyvio-t.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amikor először beadják Önnek ezt a gyógyszert, és a kezelés alatt is:

- ha Ön homályos látást, látáscsökkenést vagy kettős látást tapasztal, a beszéd nehézséget okoz, gyengeséget érez az egyik karjában vagy lábában, járásmódja megváltozik vagy egyensúlyproblémái adódnak, tartós zsibbadást, az érzékelés csökkenését vagy hiányát, emlékezetkiesést vagy zavartságot tapasztal. Mindezek **súlyos, és esetenként életveszélyes agyi betegség**, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia tünetei lehetnek (PML).
- ha Ön valamilyen **fertőzésben** szenved, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése van, melynek jelei többek között a hidegrázás, reszketés, makacs köhögés vagy magas láz. Némelyik fertőzés súlyosbodhat, és olykor akár életveszélyes is lehet, ha nem kezelik.
- ha Ön **allergiás reakció vagy az infúzió által kiváltott egyéb reakció** tüneteit észleli, például zihálás, nehézlégzés, csalánkiütés, viszketés, duzzanat vagy szédülés. Ezek jelentkezhetnek az infúzió alatt vagy után. Erről részletesebben a 4. pontban az infúziós és az allergiás reakciókról szóló részben olvashat.
- ha **bármilyen védőoltás beadását tervezik Önnél**, vagy ha a közelmúltban védőoltást kapott. Az Entyvio befolyásolhatja az Ön védőoltásra adott reakcióját.
- ha Ön daganatos betegségben szenved, tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ennek ellenére kaphat-e Entyvio-t.
- ha Ön nem érzi jobban magát, mivel néhány nagyon aktív Crohn-betegségben szenvedőnél akár 14 hétig is eltarthat, mire a vedolizumab hat.

Gyermekek és serdülők

Az Entyvio nem ajánlott gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) kezelésére, mivel a gyógyszer e korcsoportban történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

Egyéb gyógyszerek és az Entyvio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Az Entyvio nem adható egyéb, az immunrendszert gyengítő biológiai gyógyszerekkel, mivel ennek hatása nem ismert.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön korábban:

- natalizumabot (szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy

- rituximabot (bizonyos daganatos betegségek és reumatoid artritisz kezelésére alkalmazott gyógyszer) kapott.

Kezelőorvosa majd eldönti, hogy Ön kaphat-e Entyvio-t.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Entyvio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Nem ismert, hogy az Entyvio milyen hatásokat válthat ki terhes nőknél. Ezért ez a gyógyszer a terhesség alatt nem ajánlott. Kezelőorvosának és Önnel kell döntenie, hogy az Önnél várható előnyök egyértelműen meghaladják-e az Önt és a magzatot érintő, lehetséges kockázatot.

Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, amíg az Entyvio-t kapja. Megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és az utolsó kezelés után még legalább 4,5 hónapig.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez. Az Entyvio hatóanyaga kiválasztódik az anyatejbe. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ arra vonatkozóan, hogy milyen hatást fejthet ki csecsemőjénél és a tejtermelésre. Az Entyvio alkalmazása előtt el kell döntenie, hogy a szoptatást hagyják abba, vagy abbahagyják az Entyvio-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekére nézve, valamint a terápia előnyét Önre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány beteg szédülést tapasztalt az Entyvio beadása után. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, vagy ne használjon szerszámokat vagy gépeket.

3. Hogyan adják be az Entyvio-t?

Mennyi Entyviót adnak be Önnel?

Az Entyvio-kezelés a fekélyes vastagbélgyulladás, a Crohn-betegség és a pouchitis esetében megegyezik.

Az Entyvio ajánlott adagja 300 mg a következő szerint beadva (lásd az alábbi táblázatot):

A kezelés (infúzió) száma	A kezelés (infúzió) időzítése
1. kezelés	0. hét
2. kezelés	2 héttel az 1. kezelés után
3. kezelés	6 héttel az 1. kezelés után
További kezelések	8 hetenként

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy megváltoztatja a kezelési ütemezést attól függően, hogy az Entyvio mennyire jól hat Önnél.

- Az infúziót kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnel cseppinfúzióként (intravénás infúzió) a kar valamelyik vénájába, nagyjából 30 perc alatt.
- Az első két infúziónál a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gondos megfigyelés alatt tartja majd Önt az infúzió alatt és még körülbelül 2 órán át az infúzió befejezése után. Az összes többi infúzió esetén (az első 2 után) megfigyelés alatt tartják majd Önt az infúzió alatt és még körülbelül 1 órán át az infúzió befejezése után.

Ha elfelejtette vagy lekészte az Entyvio infúzió beadását

Ha elfelejtette vagy lekészte az infúzió beadásának időpontját, a lehető leghamarabb kérjen új időpontot.

Ha idő előtt abbahagyja az Entyvio alkalmazását

Ne hagyja abba az Entyvio alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélt volna a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- allergiás reakció (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) melynek jelei többek között zihálás vagy nehézlégzés, csalánkiütés, bőrvizketés, duzzanat kialakulása, hányinger, fájdalom az infúzió beadásának helyén, bőrpír és
- fertőzések (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), melynek jelei többek között a következők: hidegrázás vagy reszketés, magas láz vagy bőrkiütés.

További mellékhatások

A lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát, ha a következők közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- megfázás,
- ízületi fájdalom,
- fejfájás.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás,
- vastagbélgyulladás *Clostridium difficile* baktérium által okozott fertőzés miatt,
- láz,
- légúti fertőzés,
- a máj működésének megváltozása, májenzimszint-emelkedés (vérvizsgálattal mutatható ki),
- fáradtság,
- köhögés,
- influenza,
- hátfájás,
- torokfájás,
- orrmelléküreg-fertőzés,
- viszketés,
- kiütés és bőrpír,
- végtagfájdalom,
- izomgörcsök,
- izomgyengeség,
- torokfertőzés,
- vírusos gyomorhurut,
- a végbél fertőzése,
- a végbél kisebesedése,
- kemény széklet,
- haspuffadás,

- bélgáz távozása,
- magas vérnyomás,
- szűrő vagy bizsergő érzés,
- gyomorégés,
- aranyeres csomók,
- orrdugulás,
- ekcéma,
- éjszakai verejtékezés,
- akné (pattanások),
- végbélből jövő vérzés,
- mellkasi diszkomfortérzés,
- övsömör (*herpes zoster*-fertőzés).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szőrtüszők kipirosodása és érzékenysége,
- a torok és a száj gombás fertőzése,
- hüvelyi fertőzés,
- homályos látás (az éleslátás elvesztése).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció, ami nehézlégzést, ödémát, szapora szívverést, verejtékezést, a vérnyomás leesését, szédülést, eszméletvesztést és ájulást (anafilaxiás reakciót és anafilaxiás sokkot) okozhat.
- májgyulladás (hepatitis). A májgyulladás jelei és tünetei között szerepelhet a kóros májfunkció, a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, véraláfutások.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- légyszomjat okozó tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Entyvio-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be, így a betegeknek nem kell azt tárolniuk vagy kezelniük.

Az Entyvio kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Felbontatlan injekciós üveg: Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

Feloldott és hígított oldatok: Azonnal felhasználandó. Ha ez nem lehetséges, az elkészített oldat az injekciós üvegben, 2 °C–8 °C-on maximum 8 órán át tárolható. A 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-

oldatos injekcióval hígított oldat, szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on maximum 12 órán át tárolható, vagy hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) maximum 24 órán át, illetve maximum 12 órán át szobahőmérsékleten és hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolható összesen 24 órán át. Ez a 24 órás tárolási idő legfeljebb 8 órányi, 2 °C–8 °C-on, injekciós üvegben való és 12 órányi, infúziós zsákban, 20 °C–25 °C-on történő tárolást foglalhat magában. Az infúziós zsákot a 24 órás tárolási idő fennmaradó részében hűtőszekrényben kell tárolni (2 °C–8 °C). Amennyiben az elkészített oldatot az injekciós üvegben is tárolják, ezt a tárolási időt le kell vonni az infúziós zsákban megengedett tárolási időből.

Nem fagyasztható!

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadékban bármilyen szemcsés anyagot vagy elszíneződést (az oldatnak tisztának vagy áttetszőnek, és színtelennek vagy sárgának kell lennie) észlel a beadás előtt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Entyvio?

- A **hatóanyaga** vedolizumab. 300 mg vedolizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.
- **Egyéb összetevők:** L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, szacharóz és poliszorbát 80.

Milyen az Entyvio külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Entyvio por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz fehér vagy törtfehér por, amely gumidugóval és műanyag kupakkal ellátott injekciós üvegben kapható.
- Az Entyvio dobozonként egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A betegtájékoztató vak vagy részlegesen látássérült betegeknek alkalmas formában is rendelkezésre áll, és ilyen példány kérhető a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjétől.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A feloldásra és az infúzió beadására vonatkozó utasítások

1. Az Entyvio oldat intravénás infúzióhoz történő elkészítése során aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Távolítsa el az injekciós üvegről a lepattintható kupakot, és törölje le a gumidugót alkoholos törlővel. Egy 21–25 G-s tűvel ellátott fecskendő segítségével szobahőmérsékleten (20–25 °C) oldja fel a vedolizumabot 4,8 ml steril, injekcióhoz való vízzel.
3. A dugót a közepénél átszűrve vezesse be a tűt az injekciós üvegbe, és a túlzott habzás elkerülése érdekében irányítsa a folyadék áramlását az injekciós üveg falára.
4. Óvatosan forgassa az injekciós üveget legalább 15 másodpercig. Ne rázza erősen, és ne fordítsa fejjel lefelé.
5. 20 percig hagyja állni az injekciós üveget szobahőmérsékleten (20–25 °C), hogy az oldódás végbe mehessen, illetve leülepedhessen az esetlegesen képződött hab; ez alatt az injekciós üveget lehet forgatni, és megfigyelni az oldódást. Ha 20 perc után nem oldódott fel teljesen, hagyja további 10 percig állni, hogy feloldódjon.
6. Hígítás előtt vizsgálja meg az elkészített oldatot hogy van-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Az oldatnak átlátszónak vagy opálosnak, színtelennek vagy halvány sárgának,

valamint látható részecskéktől mentesnek kell lennie. Ha az elkészített oldat színe nem jellegzetes vagy szemcséket tartalmaz, tilos beadni.

7. Feloldódás után óvatosan fordítsa fejjel lefelé 3-szor az injekciós üveget.
8. Azonnal szívjon fel 5 ml (300 mg) feloldott Entyvio-t egy 21–25 G-s tűvel ellátott fecskendővel.
9. Az 5 ml (300 mg) feloldott Entyvio-t adja hozzá 250 ml steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldathoz, és óvatosan keverje össze az infúziós zsák tartalmát (az Entyvio hozzáadása előtt nem kell kiszívni 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatot az infúziós zsákból). Ne adjon semmilyen egyéb gyógyszert az elkészített infúziós oldathoz vagy az intravénás infúziós szerelékhez. Adja be az infúziós oldatot 30 perc alatt.

Feloldás után az oldatos infúziót a lehető leghamarabb fel kell használni.

	Tárolási feltételek	
	Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
Oldat az injekciós üvegben	8 óra	Nem tárolható ¹
Hígított oldat 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekció felhasználásával	24 óra ^{2,3}	12 óra ²

¹ Az oldatkészítés legfeljebb 30 percet vehet igénybe.

² A megadott idő azt feltételezi, hogy az elkészített oldatot azonnal felhígítják a 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal, és azt kizárólag az infúziós zsákban tárolják. Amennyiben az elkészített oldatot az injekciós üvegben is tárolják, ezt a tárolási időt le kell vonni az infúziós zsákban megengedett tárolási időből.

³ Ez a tárolási idő legfeljebb 12 órányi, 20 °C–25 °C-os hőmérsékleten történő tárolást foglalhat magában.

Nem fagyasztható! Az elkészített oldat, illetve az oldatos infúzió fel nem használt részét ne tegye el újbóli felhasználás céljából.

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben vedolizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Entyvio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Entyvio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Entyvio?

Az Entyvio hatóanyaga a vedolizumab. A vedolizumab az úgynevezett monoklonális antitestek (MA) csoportjába tartozó biológiai gyógyszer.

Hogyan hat az Entyvio?

Az Entyvio úgy fejt ki hatását, hogy gátolja a fehérvérsejtek felületén található egyik fehérjét, azt, amelyik a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-betegség során kialakuló gyulladást okozza. Ezáltal mérsékli a gyulladást.

Milyen típusú betegségek esetén alkalmazható az Entyvio

Az Entyvio-t az alábbi betegségekkel járó jelek és tünetek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- közepesen súlyos, súlyos aktivitású fekélyes vastagbélgyulladás,
- közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegség.

Fekélyes vastagbélgyulladás

A fekélyes vastagbélgyulladás egy olyan betegség, amely a vastagbél gyulladását okozza. Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegsége okozta jelek és tünetek enyhítésére.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség egy olyan betegség, amely a tápcsatorna gyulladását okozza. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegsége okozta jelek és tünetek enyhítésére.

2. Tudnivalók az Entyvio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Entyvio-t

- ha Ön allergiás a vedolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos, aktív fertőzése van, úgymint tbc (tuberkulózis), vérmérgezés, súlyos hasmenés és hányás (gyomor-bélhurut), idegrendszeri fertőzés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Entyvio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amikor először alkalmazzák Önnél ezt a gyógyszert, és a kezelés alatt is:

- ha Ön homályos látást, látáscsökkenést vagy kettős látást tapasztal, a beszéd nehézséget okoz, gyengeséget érez az egyik karjában vagy lábában, járásmódja megváltozik vagy egyensúlyproblémái adódnak, tartós zsibbadást, az érzékelés csökkenését vagy hiányát, emlékezetkiesést vagy zavartságot tapasztal. Mindezek **súlyos, és esetenként életveszélyes agyi betegség**, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia tünetei lehetnek (PML).
- ha Ön valamilyen **fertőzésben** szenved, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése van, melynek jelei többek között a hidegrázás, reszketés, makacs köhögés vagy a magas láz. Némelyik fertőzés súlyosbodhat, és olykor akár életveszélyes is lehet, ha nem kezelik.
- ha Ön **allergiás reakció** tüneteit észleli, például zihálás, nehézlégzés, csalánkiütés, viszketés, duzzanat vagy szédülés. Erről részletesebben a 4. pontban, az allergiás reakciókról szóló részben olvashat.
- ha **bármilyen védőoltás beadását tervezik Önnél**, vagy ha a közelmúltban védőoltást kapott. Az Entyvio befolyásolhatja az Ön védőoltásra adott reakcióját.
- ha Ön daganatos betegségben szenved, tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ennek ellenére kaphat-e Entyvio-t.
- ha Ön ha nem érzi jobban magát, mivel néhány nagyon aktív Crohn-betegségben szenvedőnél akár 14 hétig is eltarthat, mire a vedolizumab hat.

Gyermekek és serdülők

Az Entyvio nem ajánlott gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) kezelésére, mivel a gyógyszer e korcsoportban történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

Egyéb gyógyszerek és az Entyvio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Az Entyvio nem adható egyéb, az immunrendszert gyengítő biológiai gyógyszerekkel, mivel ennek hatása nem ismert.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön korábban:

- natalizumabot (szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy
- rituximabot (bizonyos daganatos betegségek és reumatoid arthritis kezelésére alkalmazott gyógyszer) kapott.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Ön kaphat-e Entyvio-t.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Entyvio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Nem ismert, hogy az Entyvio milyen hatásokat válthat ki terhes nőknél. Ezért ez a gyógyszer a terhesség alatt nem ajánlott. Kezelőorvosának és Önnel kell eldöntenie, hogy az Önnél várható előnyök egyértelműen meghaladják-e az Önt és a magzatot érintő, lehetséges kockázatot.

Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, amíg az Entyvio-t kapja. Megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és az utolsó kezelés után még legalább 4,5 hónapig.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez. Az Entyvio hatóanyaga kiválasztódik az anyatejbe. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ arra vonatkozóan, hogy milyen hatást fejthet ki csecsemőjénél és a tejtermelésre. Az Entyvio alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást hagyják abba, vagy az Entyvio-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekére nézve, valamint a terápia előnyét Önre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány beteg szédülést tapasztalt az Entyvio beadása után. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, vagy ne használjon szerszámokat vagy gépeket.

Az Entyvio 108 mg oldatos injekció nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Entyvio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Önnek vagy a gondozójának meg fogják tanítani, hogyan kell alkalmazni az Entyvio bőr alá adandó (szubkután) injekciót.

Mennyi Entyvio-t fog kapni?

Az Entyvio-kezelés a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-betegség esetében megegyezik.

Az Entyvio ajánlott adagja 108 mg kéthetente szubkután injekcióban beadva.

- A kezelés megkezdésekor kezelőorvosa cseppinfúzióként (intravénás infúzióban) fogja beadni Önnel az Entyvio kezdő adagjait a kar valamelyik vénájába, nagyjából 30 perc alatt.
- Legalább 2 intravénás infúzó beadását követően, az Entyvio-t szubkután injekció formájában is megkaphatja. Az első szubkután injekciót a soronkövetkező intravénás infúzió tervezett időpontjában kell beadni, majd azt követően kéthetente.

Az Entyvio beadása

A szubkután injekciót a gondozója vagy Ön is beadhatja saját magának, amennyiben annak módját korábban elsajátította. Az erre vonatkozó utasításokat a betegájékoztató végén találja.

Ha elfelejtette beadni vagy kihagyta az Entyvio injekciót

Ha elfelejtett beadni vagy kihagyott egy adagot, a következő adagot a lehető legrövidebb időn belül adja be, majd azt követően kéthetente.

Ha idő előtt abbahagyja az Entyvio alkalmazását

Ne hagyja abba az Entyvio alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélt volna a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- allergiás reakció (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), melynek jelei többek között a következők lehetnek: zihálás vagy nehézlégzés, csalánkiütés, bőrvizsketés, duzzanat kialakulása, hányinger, bőrpír és
- fertőzések (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), melyek jelei többek között a következők lehetnek: hidegrázás vagy reszketés, magas láz vagy bőrkütiés.

Egyéb mellékhatások

A lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát, ha a következők közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- meghűlés,
- ízületi fájdalom,
- fejfájás.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás,
- vastagbélgyulladás *Clostridium difficile* baktérium által okozott fertőzés miatt,
- láz,
- légúti fertőzés,
- a máj működésének megváltozása, májenzimszint-emelkedés (vérvizsgálattal mutatható ki),
- fáradtság,
- köhögés,
- influenza,
- hátfájás,
- torokfájás,
- orrmelléküreg-fertőzés,
- viszketés,
- kiütés és bőrpír,
- végtagfájdalom,
- izomgörcsök,
- izomgyengeség,
- torokfertőzés,
- vírusos gyomorhurut,
- a végbél fertőzése,
- a végbél kisebesedése,
- kemény széklet,
- haspuffadás,
- bélgáz távoztása,
- magas vérnyomás,
- szúró vagy bizsergő érzés,
- gyomorégés,

- aranyeres csomók,
- orrdugulás,
- ekcéma,
- éjszakai verejtékezés,
- akné (pattanások),
- reakciók az injekció beadási helyén (beleértve a fájdalmat, duzzanatot, bőrpírt és viszketést),
- övsömör (*herpes zoster*-fertőzés).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szőrtüszők kipirosodása és érzékenysége,
- a torok és a száj gombás fertőzése,
- hüvelyi fertőzés,
- homályos látás (az éleslátás elvesztése).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció, ami nehézlégzést, ödémát, szapora szívverést, verejtékezést, a vérnyomás leesését, szédülést, eszméletvesztést és ájulást (anafilaxiás reakciót és anafilaxiás sokkot) okozhat.
- májgyulladás (hepatitis). A májgyulladás jelei és tünetei között szerepelhet a kóros májfunkció, a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, véráláfutások.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- légzomjat okozó tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az Entyvio kizárólag egyszeri használatra szolgál.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő(ke)t tartsa az eredeti dobozban. Amennyiben szükséges, egy előretöltött fecskendő fénytől védve a hűtőszekrényen kívül is tartható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 7 napig. Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha több mint 7 napig elfelejtette betenni azt a hűtőszekrénybe.
- Nem fagyasztható! Ne tegye ki közvetlen napsugárzásnak.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadékban bármilyen szemcsés anyagot vagy elszíneződést észlel a beadás előtt (az oldatnak színtelennek vagy halványsárgának kell lennie).
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Entyvio?

- A **hatóanyaga** vedolizumab. 108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.
- **Egyéb összetevők:** citromsav-monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Entyvio külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Entyvio egy színtelen vagy sárga oldatos injekció előretöltött üveg fecskendőben, egy tűvédő biztonsági szerkezettel ellátva, amely egy tűvédőt tol és rögzít a tűn az injekció beadása után. A fecskendő egy műanyag héjba ágyazott gumi tűvédő kupakkal és egy gumidugattyúval van ellátva.
- Az Entyvio 1 db vagy 2 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban, vagy 6 db (6 db egyszeres csomag) előretöltött fecskendőt tartalmazó többszörös csomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A betegtájékoztató vak vagy részlegesen látássérült betegeknek alkalmas formában is rendelkezésre áll, és ilyen példány kérhető a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjétől.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

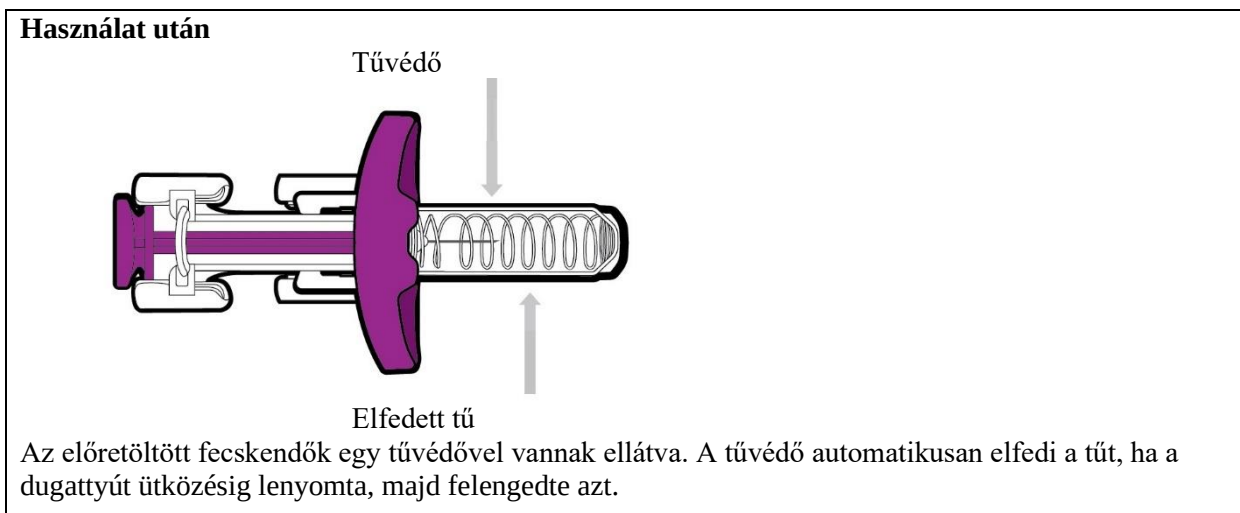
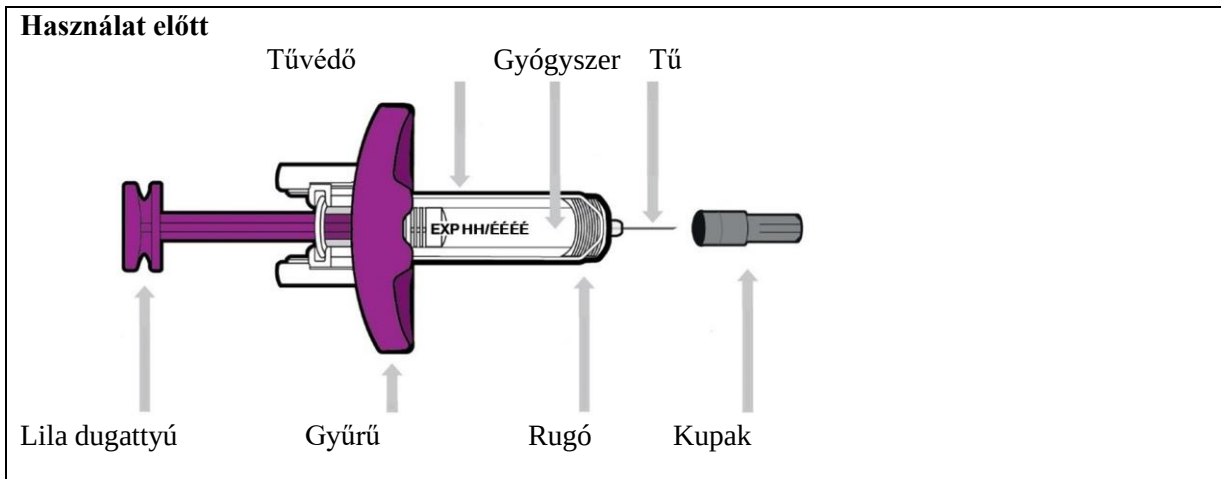
Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Használati utasítás:

Az injekció beadása előtt olvassa el és kövesse ezeket az utasításokat. Az első használat előtt kezelőorvosának, a gondozását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének kell megmutatnia Önnek, hogyan kell használni az Entyvio előretöltött fecskendőjét.

Az Ön Entyvio egyadagos előretöltött fecskendője



1) Helyezzen mindent, amire az injekció beadásához szüksége van, egy tiszta és lapos felületre

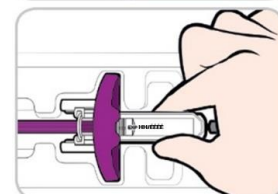
- Vegye ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből.
 - Ha először bontja fel a dobozt, ellenőrizze, hogy a doboz megfelelően van-e lezárva. **Ne** használja az előretöltött fecskendő(ke)t, ha a lezárások a dobozon sérültek vagy hiányoznak.
 - Ellenőrizze a lejárati időt (EXP) a dobozon. **Ne** használja az előretöltött fecskendőt a feltüntetett lejárati időn túl.
 - Vegyen ki egy előretöltött fecskendőt a dobozból. A megmaradt előretöltött fecskendőket dobozukban a hűtőszekrényben tárolja.
- Várjon **30 percet**, hogy az előretöltött fecskendő felmelegedjen szobahőmérsékletre.
 - **Ne** melegítse fel az előretöltött fecskendőt semmilyen egyéb módon.
 - **Ne** tegye ki közvetlen napsugárzásnak.
 - **Ne** vegye ki az előretöltött fecskendőt a tálcájából, amíg nem áll készen a beadásra.
- Amire még szüksége lesz:
 - Alkoholos törlőkendő
 - Vattapamacs vagy gézlap
 - A használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartály

Várjon 30 percet



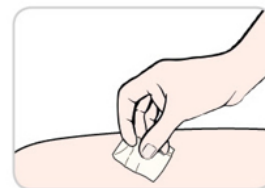
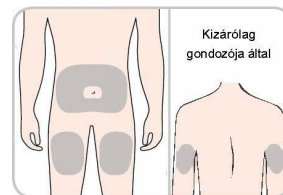
2) Nyissa ki a dobozt és ellenőrizze az előretöltött fecskendőt

- Mosson kezet!
- Húzza le a papírt a tálcáról, majd emelje ki belőle az előretöltött fecskendőt a fecskendő testénél fogva.
 - **Ne** érintse meg és ne emelje meg a lila dugattyúnál fogva.
 - **Ne** távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg nem áll készen az injekció beadására.
- Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt, hogy nem sérült-e meg.
 - **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha annak bármely része megsérült.
- Ellenőrizze a lejárati időt az előretöltött fecskendőn.
 - **Ne** használja az előretöltött fecskendőt az azon feltüntetett lejárati időn túl.
- Vizsgálja meg a gyógyszert. Az oldatnak színtelennek vagy sárgának kell lennie.
 - **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a gyógyszer zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát a fecskendőben. Ez normális jelenség.
 - **Ne** kísérelje meg eltávolítani a levegőbuborékokat az előre töltött fecskendőből.
 - **Ne** rázza fel!



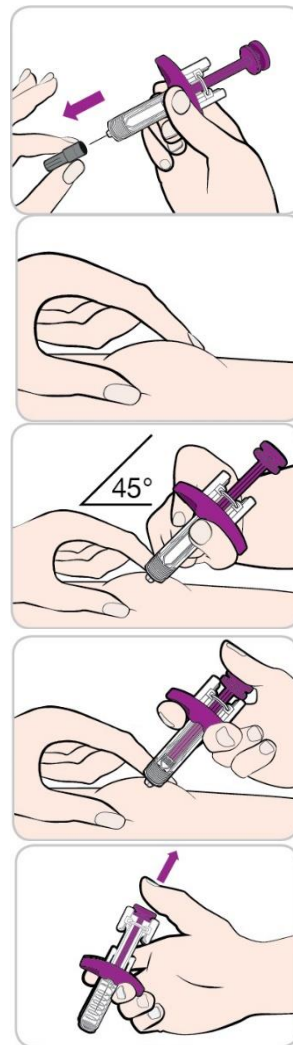
3) Készítse elő a beadás helyét

- **Válassza ki a beadás helyét** csupasz bőrén a következő területek egyikén.
 - A comb elülső részén, vagy
 - A hason, a köldök körüli 5 cm sugarú kör kivételével, vagy
 - A felkar hátsó részén (kizárólag abban az esetben, ha a gondozója adja be az injekciót).
- Mindig új beadási helyet, illetve ugyanazon a beadási helyen más-más területet válasszon minden egyes injekció esetében.
 - **Ne** adja az injekciót anyajegybe, hegbe, horzsolásba, illetve érzékeny, megkeményedett, piros vagy sérült bőrbe.
- Törölje le a kiválasztott helyet egy alkoholos törlőkendővel. Várjon, míg megszárad a bőr.
 - **Ne** érjen a letörölt területhez az injekciózás előtt.



4) Adja be az Entyvio-t

- Egyenesen húzza le a tűvédőt.
 - **Ne** érintse meg és ne húzza vissza a lila dugattyút.
 - A tű végén megjelenhet egy folyadékcsepp. Ez normális jelenség.
 - **Ne** érintse meg a tűt, és ne helyezze vissza rá a tűvédőt.
 - **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha leejtette azt.
 - **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a tű meghajlott vagy eltört.
- Dobja ki a kupakot.
- Egyik kezével tartsa az előretöltött fecskendőt, másik kezével pedig csípje össze a bőrét a beadás helyén.
 - Tartsa a bőrét összecsapva, amíg az injekciót beadja.
- Szúrja be a tűt az összecsapott bőrbe körülbelül **45 °-os** szögben.
- **Ütközésig nyomja le a dugattyút**, hogy az összes gyógyszert beadja.
 - A dugattyúra nyomást kifejtve húzza ki a tűt a bőrből.
- **Vegye le a hüvelykujját a dugattyúról**, hogy a tűvédő elfedje a tűt.
- Kevés vér jelenhet meg a beadás helyén. Ez esetben szorítson a bőrre egy vattapamacsot vagy gézlapot.



5) Dobja ki a felhasznált anyagokat

- Az előretöltött fecskendőt használat után azonnal helyezze egy tűszúrásnak ellenálló falú tartályba, mint például a használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartályba.
 - A használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartályt a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.



A felhasznált anyagok többi része a háztartási hulladékba dobható.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Entyvio 108 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban vedolizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Entyvio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Entyvio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Entyvio, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Entyvio?

Az Entyvio hatóanyaga a vedolizumab. A vedolizumab az úgynevezett monoklonális antitestek (MA) csoportjába tartozó biológiai gyógyszer.

Hogyan hat az Entyvio?

Az Entyvio úgy fejti ki hatását, hogy gátolja a fehérvérsejtek felületén található egyik fehérjét, azt, amelyik a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-betegség során kialakuló gyulladást okozza. Ezáltal mérsékli a gyulladást.

Milyen típusú betegségek esetén alkalmazható az Entyvio?

Az Entyvio-t az alábbi betegségekkel járó jelek és tünetek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- közepesen súlyos, súlyos aktivitású fekélyes vastagbélgyulladás,
- közepesen súlyos, súlyos aktivitású Crohn-betegség.

Fekélyes vastagbélgyulladás

A fekélyes vastagbélgyulladás egy olyan betegség, amely a vastagbél gyulladását okozza. Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegsége okozta jelek és tünetek enyhítésére.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség egy olyan betegség, amely a tápcsatorna gyulladását okozza. Ha Ön Crohn-betegségben szenved, elsőként más gyógyszereket fog kapni. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, vagy ha összeférhetlenség alakul ki velük szemben, kezelőorvosa Entyvio-t írhat fel Önnek a betegsége okozta jelek és tünetek enyhítésére.

2. Tudnivalók az Entyvio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Entyvio-t

- ha Ön allergiás a vedolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos, aktív fertőzése van, mint például tbc (tuberkulózis), vérmérgezés, súlyos hasmenés és hányás (gyomor-bélhurut), idegrendszeri fertőzés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kérje ki kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember tanácsát, az Entyvio alkalmazása előtt.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, amikor először alkalmazza Önnél ezt a gyógyszert, és a kezelés alatt is:

- ha Ön homályos látást, látáscsökkenést vagy kettős látást tapasztal, a beszéd nehézséget okoz, gyengeséget érez az egyik karjában vagy lábában, járásmódja megváltozik vagy egyensúlyproblémái adódnak, tartós zsibbadást, az érzékelés csökkenését vagy hiányát, emlékezetkiesést vagy zavartságot tapasztal. Mindezek **súlyos, és esetenként életveszélyes agyi betegség**, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia tünetei lehetnek (PML).
- ha Ön valamilyen **fertőzésben** szenved, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése van, melynek jelei többek között a hidegrázás, reszketés, makacs köhögés vagy a magas láz. Némelyik fertőzés súlyosbodhat, és olykor akár életveszélyes is lehet, ha nem kezelik.
- ha Ön **allergiás reakció** tüneteit észleli, például zihálás, nehézlégzés, csalánkiütés, viszketés, duzzanat vagy szédülés. Erről részletesebben a 4. pontban az allergiás reakciókról szóló részben olvashat.
- ha **bármilyen védőoltás beadását tervezik Önnél**, vagy ha a közelmúltban védőoltást kapott. Az Entyvio befolyásolhatja az Ön védőoltásra adott reakcióját.
- ha Ön daganatos betegségben szenved, tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy ennek ellenére kaphat-e Entyvio-t.
- ha Ön ha nem érzi jobban magát, mivel néhány nagyon aktív Crohn-betegségben szenvedőnél akár 14 hétig is eltarthat, mire a vedolizumab hat.

Gyermekek és serdülők

Az Entyvio nem ajánlott gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) kezelésére, mivel a gyógyszer e korcsoportban történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre adat.

Egyéb gyógyszerek és az Entyvio

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Az Entyvio nem adható egyéb, az immunrendszert gyengítő biológiai gyógyszerekkel, mivel ennek hatása nem ismert.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön korábban:

- natalizumabot (a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy
- rituximabot (bizonyos daganatos betegségek és reumatoid arthritis kezelésére alkalmazott gyógyszer) kapott.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Ön kaphat-e Entyvio-t.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Entyvio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Nem ismert, hogy az Entyvio milyen hatásokat válthat ki terhes nőknél. Ezért ez a gyógyszer a terhesség alatt nem ajánlott. Önnel és kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy az Önnél várható előnyök egyértelműen meghaladják-e az Önt és a magzatot érintő, lehetséges kockázatot.

Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, amíg az Entyvio-t kapja. Megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és az utolsó kezelés után még legalább 4,5 hónapig.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez. Az Entyvio hatóanyaga kiválasztódik az anyatejbe. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ arra vonatkozóan, hogy milyen hatást fejthet ki csecsemőjénél és a tejtermelésre. Az Entyvio alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást hagyják abba, vagy az Entyvio-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekére nézve, valamint a terápia előnyét Önre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány beteg szédülést tapasztalt az Entyvio beadása után. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, vagy ne használjon szerszámokat vagy gépeket.

Az Entyvio 108 mg oldatos injekció nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Entyvio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Önnel vagy a gondozójának meg fogják tanítani, hogyan kell alkalmazni az Entyvio bőr alá adandó injekciót (szubkután injekciót).

Mennyi Entyvio-t fog kapni?

Az Entyvio-kezelés a fekélyes vastagbélgyulladás és a Crohn-betegség esetében megegyezik.

Az Entyvio ajánlott adagja 108 mg kéthetente szubkután injekcióban beadva.

- A kezelés megkezdésekor az Entyvio kezdő adagjait kezelőorvosa fogja beadni Önnel cseppinfúzióként (intravénás infúzió) a kar valamelyik vénájába, nagyjából 30 perc alatt
- Legalább 2 intravénás infúzó beadását követően, az Entyvio-t szubkután injekció formájában is megkaphatja. Az első szubkután injekciót a soronkövetkező intravénás infúzió tervezett időpontjában kell beadni, majd azt követően kéthetente.

Az Entyvio beadása

A szubkután injekciót a gondozója vagy Ön is beadhatja saját magának, amennyiben annak módját korábban elsajátította. Az erre vonatkozó utasításokat a betegájékoztató végén találja.

Ha elfelejtette beadni vagy kihagyta az Entyvio injekciót

Ha elfelejtett beadni vagy kihagyott egy adagot, a következő adagot a lehető legrövidebb időn belül adja be, majd azt követően kéthetente.

Ha idő előtt abbahagyja az Entyvio alkalmazását

Ne hagyja abba az Entyvio alkalmazását anélkül, hogy előtte beszélt volna a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- allergiás reakciók (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): amelynek jelei lehetnek a zihálás vagy nehézlégzés, csalánkiütés, bőrvizketés, duzzanat kialakulása, hányinger, bőrpír és
- fertőzések (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), melyek jelei lehetnek a hidegrázás vagy reszketés, magas láz vagy bőrkkiütés.

Egyéb mellékhatások

A lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát, ha a következők közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- meghűlés,
- ízületi fájdalom,
- fejfájás.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás,
- vastagbélgyulladás *Clostridium difficile* baktérium által okozott fertőzés miatt,
- láz,
- légúti fertőzés,
- a máj működésének megváltozása, májenzimszint-emelkedés (vérvizsgálattal mutatható ki),
- fáradtság,
- köhögés,
- influenza,
- hátfájás,
- torokfájás,
- orrmelléküreg-fertőzés,
- viszketés,
- kiütés és bőrpír,
- végtagfájdalom,
- izomgörcsök,
- izomgyengeség,
- torokfertőzés,
- vírusos gyomorhurut,
- a végbél fertőzése,
- a végbél kisebesedése,
- kemény széklet,
- haspuffadás,
- bélgáz távoztása,
- magas vérnyomás,
- szúró vagy bizsergő érzés,
- gyomorégés,
- aranyeres csomók,

- orrdugulás,
- ekcéma,
- éjszakai verejtékezés,
- akné (pattanások),
- reakciók az injekció beadási helyén (beleértve a fájdalmat, duzzanatot, bőrpírt és viszketést),
- övsömör (*herpes zoster*-fertőzés).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szőrtüszők kipirosodása és érzékenysége,
- a torok és a száj gombás fertőzése,
- hüvelyi fertőzés,
- homályos látás (az éleslátás elvesztése).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció, ami nehézlégzést, ödémát, szapora szívverést, verejtékezést, a vérnyomás leesését, szédülést, eszméletvesztést és ájulást (anafilaxiás reakciót és anafilaxiás sokkot) okozhat.
- májgyulladás (hepatitis). A májgyulladás jelei és tünetei között szerepelhet a kóros májfunkció, a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, véraláfutások.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- légyszomjat okozó tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Entyvio-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az Entyvio kizárólag egyszeri használatra szolgál.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tolla(ka)t tartsa az eredeti dobozban. Amennyiben szükséges, egy előretöltött injekciós toll fénytől védve a hűtőszekrényen kívül is tartható szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on), legfeljebb 7 napig. Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha több mint 7 napig elfelejtette betenni azt a hűtőszekrénybe.
- Nem fagyasztható! Ne tegye ki közvetlen napsugárzásnak.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a folyadékban bármilyen szemcsés anyagot vagy elszíneződést (az oldatnak színtelennek vagy sárgának kell lennie) észlel a beadás előtt.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Entyvio?

- A **hatóanyaga** vedolizumab. 108 mg vedolizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.
- **Egyéb összetevők:** citromsav-monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, L-arginin-hidroklorid, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Entyvio külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Entyvio egy színtelen vagy sárga oldatos injekció üvegből készült előretöltött injekciós tollban, tűvédő biztonsági szerkezettel ellátva, amely automatikusan egy tűvédőt tol és rögzít a tűn az eszköznek a beadás helyéről való eltávolítása után.
- Az Entyvio 1 db, 2 db vagy 6 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A betegtájékoztató vak vagy részlegesen látássérült betegeknek alkalmas formában is rendelkezésre áll, és ilyen példány kérhető a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjétől.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

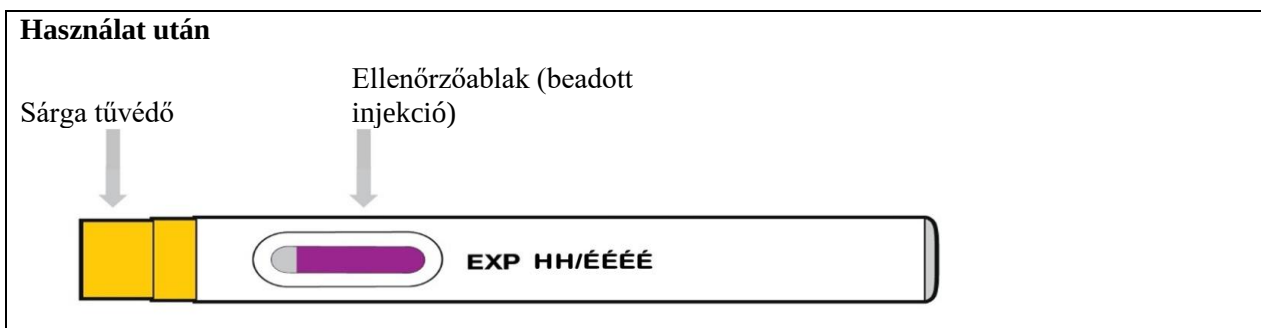
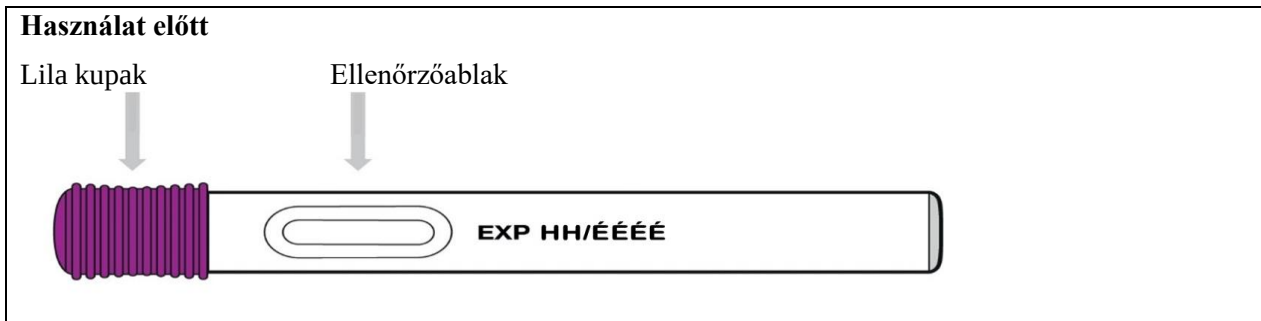
Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Használati utasítás:

Az injekció beadása előtt olvassa el és kövesse ezeket az utasításokat. Az első használat előtt kezelőorvosának, a gondozását végző egészségügyi szakembernek vagy gyógyszerészének kell megmutatnia Önnek, hogyan kell használni az Entyvio előretöltött injekciós tollat.

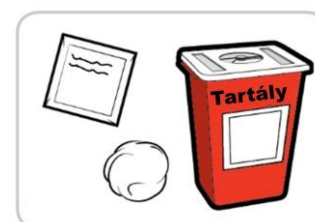
Az Ön Entyvio egyadagos előretöltött injekciós tolla



1) Helyezzen mindent, amire az injekció beadásához szüksége van, egy tiszta és lapos felületre

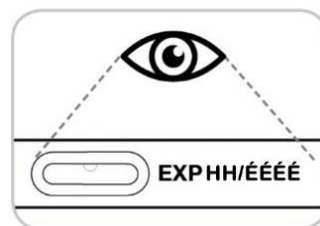
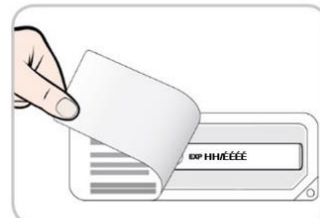
- Vegye ki az előretöltött injekciós tollat tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből.
 - Ha először bontja fel a dobozt, ellenőrizze, hogy a doboz megfelelően van-e lezárva. **Ne** használja az előretöltött injekciós tolla(ka)t, ha a lezárások a dobozon sérültek vagy hiányoznak.
 - Ellenőrizze a lejárat időt (EXP) a dobozon. **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat a feltüntetett lejárat időn túl.
 - Vegyen ki egy előretöltött tollat a dobozból. A megmaradt előretöltött tollakat dobozukban a hűtőszekrényben tárolja.
- Várjon **30 percet**, hogy az előretöltött injekciós toll felmelegedjen szobahőmérsékletre.
 - **Ne** melegítse fel az előretöltött injekciós tollat semmilyen egyéb módon.
 - **Ne** tegye ki közvetlen napsugárzásnak.
 - **Ne** vegye ki az előretöltött injekciós tollat a tálcájából, amíg nem áll készen a beadásra.
- Amire még szüksége lesz:
 - Alkoholos törlőkendő
 - Vattapamacs vagy gézlap
 - A használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartály

Várjon 30 percet



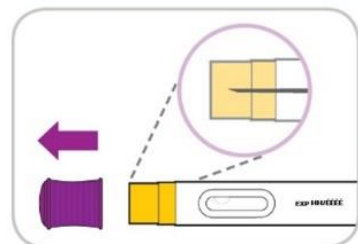
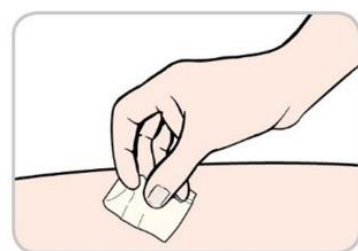
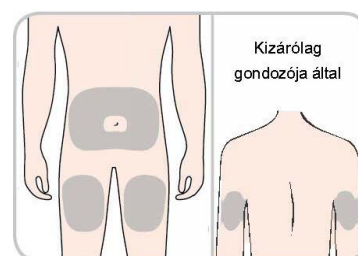
2) Nyissa ki a dobozt és ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat

- Mosson kezet!
- Húzza le a papírt a tálcáról, majd emelje ki belőle az előretöltött injekciós tollat.
- Vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollat, hogy nem sérült-e meg.
 - **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha annak bármely része sérült.
- Ellenőrizze a lejáratí időt az előretöltött injekciós tollon.
 - **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat a feltüntetett lejáratí időn túl.
 - Vizsgálja meg a gyógyszer. Az oldatnak színtelennek vagy sárgának kell lennie.
 - **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha a gyógyszer zavaros vagy lebegő részecskék láthatók benne.
- Előfordulhat, hogy levegőbuborékokat lát az előretöltött injekciós tollban. Ez normális jelenség.
 - **Ne** rázza fel!



3) Készítse elő a beadás helyét

- **Válassza ki a beadás helyét** csupasz bőrén a következő területek egyikén.
 - A comb elülső részén, vagy
 - A hason, a köldök körüli 5 cm sugarú kör kivételével, vagy
 - A felkar hátsó részén (kizárólag abban az esetben, ha a gondozója adja be az injekciót).
- Mindig új beadási helyet, illetve ugyanazon beadási helyen más-más területet válasszon minden egyes injekció esetében.
 - **Ne** adja az injekciót anyajegybe, hegbe, horzsolásba, illetve érzékeny, megkeményedett, piros vagy sérült bőrbe.
- Törölje le a kiválasztott helyet egy alkoholos törlőkendővel. Várjon, míg megszárad a bőr.
 - **Ne** érjen a fertőtlenített területhez az injekciózás előtt.
- Húzza le egyenesen a lila kupakot, és dobja ki azt!
 - **Ne** helyezze érjen hozzá vagy nyomja meg a hüvelykujjával, ujjával vagy a kezével a sárga tűvédőt.
 - **Ne** helyezze vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra.
 - **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha leejtette azt.



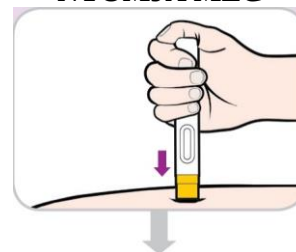
4) Adja be az Entyvio-t

- Az előretöltött injekciós tollat tartsa úgy, hogy lássa az ellenőrzőablakot.
- Az előretöltött injekciós tollat helyezze **90 °-os szögben** a beadás helyére.
 - Ügyeljen rá, hogy a **sárga vége a beadás helye felé mutasson**.
 - **Ne nyomja le**, amíg nem készült fel az injekciózásra.
- **Ütközésig nyomja le az előretöltött injekciós tollat**, hogy megkezdje az injekciózást.
- **Tartsa meg és számoljon el 10-ig** miközben folyamatos nyomást kifejtve lenyomja azt. Ezzel biztosítja, hogy az összes gyógyszert beadja.
 - 2 kattánást fog hallani, egyet a beadás elején, egyet pedig a beadás végén.
- **Ellenőrizze, hogy az ellenőrzőablak színe teljesen lila-e**, mielőtt a nyomást abbahagyná.
 - Egy kevés szürke színt láthat az ablakban. Ez normális jelenség.
- Emelje fel az előretöltött injekciós tollat az injekció helyéről.
 - A sárga színű tűvédő legördül és rögzül a tű körül.
 - Ha az ellenőrzőablak nem töltődött ki teljesen színnel, hívja kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt. Előfordulhat, hogy nem teljes adag gyógyszert adott be magának.

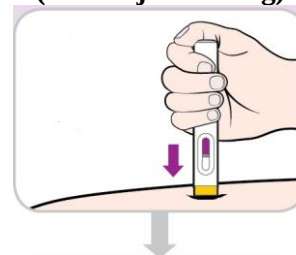
Kevés vér jelenhet meg a beadás helyén.

Ez esetben szorítson a bőrére egy vattapamacsot vagy gézlapot.

NYOMJA MEG



TARTSA MEG (Számoljon el 10-ig)



ELLENŐRIZZE



5) Dobja ki a felhasznált anyagokat

- Az előretöltött injekciós tollat használat után azonnal helyezze egy tűszúrásnak ellenálló falú tartályba, mint pl. a használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartályba.
 - A használt tűk és az üvegek elhelyezésére szolgáló tartályt a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.
- A felhasznált anyagok többi része a háztartási hulladékba dobható.

