

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 300 mg vedolizumabo.

Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 60 mg vedolizumabo.

Vedolizumabas yra humanizuotas IgG₁ monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelių kultūroje naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balta arba balkšva liofilizuota masė arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Opinis kolitas

Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

Krono liga

Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią, aktyvią Krono ligos formą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

Klubinės žarnos rezervuaro uždegimas (angl. *Pouchitis*)

Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų lėtinį klubinės žarnos rezervuaro uždegimą suaugusiems pacientams, kuriems dėl opinio kolito buvo atlikta proktokolektomija ir klubinės žarnos rezervuaro analinė anastomozė ir kuriems gydymas antibiotikais sukėlė nepakankamą atsaką arba atsakas išnyko.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūri kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant opinį kolitą, Krono ligą ar klubinės žarnos rezervuaro uždegimą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams turi būti įteiktas pakuotės lapelis.

Dozavimas

Opinis kolitas

Rekomenduojama intraveninio vedolizumabo dozė yra 300 mg, vartojama atliekant infuziją į veną 0, 2 ir 6 savaitę, o po to kas 8 savaites.

Jeigu opiniu kolitu sergantiems pacientams iki 10 savaitės nėra stebima terapinės naudos požymių, gydymą reikia nutraukti (žr. 5.1 skyrių).

Kai kuriems pacientams, kuriems atsakas sumažėjo, dažniau skiriant intraveninio vedolizumabo 300 mg dozę, t. y. kas 4 savaites, atsakas gali vėl atsirasti.

Pacientams, kuriems buvo stebimas atsakas į gydymą vedolizumabu, gydymą kortikosteroidais galima sumažinti ir (arba) nutraukti pagal standartinę priežiūrą.

Gydymo kartojimas

Jei gydymas buvo nutrauktas ir gydymą intraveniniu vedolizumabu reikia pradėti iš naujo, galima apvarstyti, ar nereikėtų vaistinių preparatų skirti kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių). Gydymo nutraukimo laikotarpis klinikinių tyrimų metu truko iki 1 metų. Pakartotinio gydymo vedolizumabu metu vėl buvo stebimas gydymo veiksmingumas nepasireiškiant nepageidaujamos reakcijoms ar su infuzija susijusių reakcijų požymiams (žr. 4.8 skyrių).

Krono liga

Rekomenduojama intraveninio vedolizumabo dozė yra 300 mg, vartojama atliekant infuziją į veną 0, 2 ir 6 savaitę, o po to kas 8 savaites.

Krono liga sergantiems pacientams, kuriems atsako į gydymą nebuvo, paskyrus intraveninį vedolizumabą 10 savaitę, atsakas gali vėl atsirasti (žr. 4.4 skyrių). Sureagavusiems pacientams gydymas turi būti toliau tęsiamas kas 8 savaites nuo 14 savaitės. Jeigu Krono liga sergantiems pacientams iki 14 savaitės terapinės naudos požymiai nėra stebimi, gydymą reikia nutraukti (žr. 5.1 skyrių).

Kai kuriems pacientams, kuriems atsakas sumažėjo, dažniau skiriant intraveninio vedolizumabo 300 mg dozę, t. y. kas 4 savaites, atsakas gali vėl atsirasti.

Pacientams, kuriems buvo stebimas atsakas į gydymą vedolizumabu, gydymą kortikosteroidais galima sumažinti ir (arba) nutraukti pagal standartinę priežiūrą.

Gydymo kartojimas

Jei gydymas intraveniniu vedolizumabu buvo nutrauktas ir jį reikia pradėti iš naujo, galima apvarstyti, ar nereikėtų vaistinių preparatų skirti kas 4 savaites (žr. 5.1 skyrių). Gydymo nutraukimo laikotarpis klinikinių tyrimų metu truko iki 1 metų. Pakartotinio gydymo vedolizumabu metu vėl buvo stebimas gydymo veiksmingumas nepasireiškiant nepageidaujamos reakcijoms ar su infuzija susijusių reakcijų požymiams (žr. 4.8 skyrių).

Klubinės žarnos rezervuaro uždegimas

Rekomenduojama intraveninio vedolizumabo dozė yra 300 mg, vartojama atliekant infuziją į veną 0, 2 ir 6 savaitę, o po to kas 8 savaites.

Gydymas vedolizumabu turi būti pradėtas lygiagrečiai su įprastiniu gydymu antibiotikais (pvz., keturias savaites skiriamu ciprofloksacinu) (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu iki 14 savaitės nepastebimą terapinės naudos požymių, reikia apvarstyti gydymo vedolizumabu nutraukimą.

Gydymo kartojimas

Duomenų apie pacientų, kuriems yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, pakartotinį gydymą nėra.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad poveikis nepriklauso nuo amžiaus (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Šiose pacientų populiacijose vedolizumabas neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Vedolizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 17 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui skirtas leisti tik į veną. Prieš leidžiant į veną vaistinis preparatas turi būti ištirpintas ir po to praskiestas.

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui vartojamas infuzijos į veną būdu, sulašinant per 30 minučių. Pacientai infuzijos metu ir po jos turi būti stebimi (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė (TB), sepsis, citomegalo virusas, listeriozė ir oportunistinės infekcijos, pvz. progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Intraveninį vedolizumabą būtina vartoti sveikatos priežiūros įstaigose, kuriose yra priemonių ūminei padidėjusio jautrumo reakcijai, įskaitant anafilaksiją, gydyti, jei tokia reakcija pasireiškia. Jei vartojama intraveninio vedolizumabo, turi būti paruoštos nedelsiant naudoti reikiamos stebėjimo ir medicininio būklės palaikymo priemonės. Visus pacientus reikia nuolat stebėti kiekvienos infuzijos metu. Atliekant pirmąsias 2 infuzijas, pacientus taip pat reikia stebėti dar maždaug 2 valandas pasibaigus infuzijai dėl ūmių padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų. Atliekant visas kitas infuzijas, pacientus reikia stebėti dar maždaug 1 valandą pasibaigus infuzijai.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas (ISR) ir padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios daugiausia buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu prasideda sunki ISR, anafilaksinė reakcija arba kita sunki reakcija, reikia nedelsiant nutraukti Entyvio vartojimą ir pradėti taikyti tinkamą gydymą (pvz., epinefriną ir antihistamininius vaistinius preparatus) (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu prasideda lengva arba vidutinio sunkumo ISR, galima sulėtinti infuzijos greitį arba nutraukti infuziją ir pradėti taikyti tinkamą gydymą. Kai lengva arba vidutinio sunkumo ISR palengvėja, galima toliau tęsti infuziją. Gydytojai turi apsvarstyti, ar reikia skirti prieš kitą infuziją vaistinius preparatus (pvz., antihistamininius preparatus, hidrokortizoną ir (arba) paracetamolį) pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė vedolizumabo sukeltos lengvos ar vidutinio sunkumo ISR, siekiant sumažinti jų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijos

Vedolizumabas yra selektyvus žarnų integrino antagonistas, kurio sisteminis imunitetą slopinantis aktyvumas nėra nustatytas (žr. 5.1 skyrių).

Gydytojai turi žinoti apie galimą padidėjusią oportunistinių infekcijų arba infekcijų riziką, kurių atsiradimui turi įtakos žarnos, atliekančios apsauginio barjero funkciją (žr. 4.8 skyrių). Aktyviomis, sunkiomis infekcijomis sergančiųjų pacientų negalima pradėti gydyti vedolizumabu, kol šios infekcijos nebus kontroliuojamos, o gydytojai turi apsvarstyti, ar nereikėtų sustabdyti gydymo pacientams, kuriems pasireiškia sunki infekcija ilgai trunkančio gydymo vedolizumabu metu. Reikia rūpestingai įvertinti, ar galima vartoti vedolizumabą pacientams, kuriems lėtinė sunki infekcija yra kontroliuojama arba kurie jau anksčiau sirgo pasikartojančiomis sunkiomis infekcijomis. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo infekcijų pasireiškimo prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir jį pabaigus.

Vedolizumabą draudžiama skirti pacientams, sergantiems aktyvia tuberkulioze (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, pacientus būtina patikrinti dėl tuberkuliozės pagal vietinius reikalavimus. Pacientams, kuriems diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, reikia pradėti tinkamą gydymą nuo tuberkuliozės pagal vietinius reikalavimus. Vedolizumabu gydomiems pacientams diagnozavus TB, gydymą vedolizumabu reikia nutraukti, kol jie pasveiks nuo TB.

Kai kurie integrino antagonistai ir sisteminio poveikio imunitetą slopinantys preparatai buvo susiję su progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PML), reta ir dažnai mirtina oportunistinė infekcija, kurią sukelia *John Cunningham* (JC) virusas. Vedolizumabas, prisijungdamas prie $\alpha_4\beta_7$ integrino, ekspresuojančio ant žarnose esančių limfocitų, sukelia specifinį imunosupresinį poveikį žarnynui. Nors sisteminis imunitetą slopinantis poveikis nebuvo pastebėtas sveikiems tiriamiesiems, poveikis pacientų, sergančiųjų uždegimine žarnyno liga, sisteminės imuninės sistemos funkcijai yra nežinomas.

Sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti vedolizumabu gydomus pacientus, ar jiems nepasireiškia bet kokie nauji neurologiniai požymiai ir simptomai bei ar būklė nepablogėja, o jeigu jie pasireiškia, turi nuspręsti, ar reikalinga neurologo konsultacija. Jei įtariama PML, gydymą vedolizumabu reikia laikinai nutraukti; diagnozei pasitvirtinus, gydymą reikia nutraukti visam laikui.

Piktybiniai navikai

Piktybinių navikų rizika yra didesnė pacientams, sergantiems opiniu kolitu ir Krono liga. Imunomoduliacinio poveikio vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių vaistinių preparatų vartojimas prieš gydymą ir gydymo metu

Klinikinių tyrimų su vedolizumabu duomenų pacientams, anksčiau gydytiems natalizumabu arba rituksimabu, nėra. Reikia atsargiai įvertinti, ar galima vedolizumabo skirti šiems pacientams.

Pacientai, anksčiau gydyti natalizumabu, paprastai turi palaukti ne mažiau kaip 12 savaičių prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, nebent kitaip reikia vartoti pagal paciento klinikinę būklę.

Klinikinių tyrimų duomenų apie vedolizumabo vartojimą kartu su biologiniais imunosupresantais nėra. Todėl tokiems pacientams vedolizumabo vartoti nerekomenduojama.

Gyvosios ir geriamosios vakcinos

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu sveikiems savanoriams pavartojus vedolizumabo vienkartinę 750 mg dozę, apsauginis imunitetas prieš hepatito B virusą tiriamiesiems, kurie buvo paskiepyti į raumenis rekombinantinio hepatito B paviršinio antigeno 3 dozėmis, nesumažėjo. Vedolizumabą vartojusius tiriamuosius paskiepijus inaktyvuota, geriamąja vakcina nuo choleros, serokonversinis dažnis buvo mažesnis. Kitų geriamųjų ar į nosį vartojamų vakcinų poveikis nėra žinomas. Prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, visus pacientus rekomenduojama paskiepyti pagal galiojančią skiepų kalendorių visomis jame numatytomis vakcinomis. Vedolizumabu gydomus pacientus galima toliau skiepyti negyvosiomis vakcinomis. Apie vedolizumabu gydomiems pacientams antrinės infekcijos perdavimą iš gyvosios vakcinos duomenų nėra. Skiepijimas vakcina nuo gripo turi būti atliekamas injekcijos būdu laikantis įprastos klinikinės praktikos reikalavimų. Kitos gyvosios vakcinos gali būti vartojamos kartu su vedolizumabu tik tuo atveju, jeigu nauda aiškiai nusveria riziką.

Krono ligos remisijos indukcija

Krono ligos remisijai sukelti kai kuriems pacientams gali reikėti iki 14 savaičių. Priežastys nėra visiškai aiškios ir galimai yra susijusios su veikimo mechanizmu. Į tai reikia atsižvelgti, ypač pacientams, sergantiems sunkia aktyvia liga, kurie prieš pradėdant gydymą neįvartojo TNF α antagonistų (žr. 5.1 skyrių).

Krono ligos klinikinių tyrimų žvalgomojo pogrupio analizė parodė, kad vedolizumabas, skiriamas pacientams, kurie tuo metu nebuvo gydomi kortikosteroidais, gali būti mažiau veiksmingas Krono ligos remisijos indukcijai nei tiems pacientams, kurie jau buvo gydomi kortikosteroidais (nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojami imunomodulatoriai, žr. 5.1 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vedolizumabas buvo tiriamas suaugusiesiems opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidus, imunomodulatorius (azatiopriną, 6 merkaptopuriną ir metotreksatą) ir aminosalicilatus. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad tuo pačiu metu vartojami šie preparatai nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio vedolizumabo farmakokinetikai.

Suaugusiesiems pacientams, kuriems yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, vedolizumabas buvo skiriamas kartu su antibiotikais (žr. 5.1 skyrių). Vedolizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, netirta (žr. 5.2 skyrių).

Vedolizumabo poveikis dažnai kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai nėra ištirtas.

Vakcinos

Gyvas vakcinas, ypač gyvas geriamąsias vakcinas, kartu su vedolizumabu reikia naudoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 18 savaičių po paskutinės infuzijos.

Nėštumas

Duomenų apie vedolizumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Mažo perspektyvinio stebėjimo tyrimo duomenimis 99-ioms opiniu kolitu ar Krono liga sergančioms moterims, gydytoms vedolizumabu, sunkių apsigimimų dažnis siekė 7,4 %, o 76-ioms opiniu kolitu ar Krono liga sergančioms moterims, gydytoms kitais biologiniais vaistinėmis preparatais, sunkių apsigimimų dažnis siekė 5,6 %, (koreguotoji santykinė rizika (SR) 1,07, 95 % pasikliautinumo intervalas (PI): 0,33, 3,52).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo dėlei nėštumo metu vartoti vedolizumabo reikia vengti, nebent numatoma nauda persveria galimą riziką motinai ir vaisiui.

Žindymas

Vedolizumabo aptikta moterų piene. Vedolizumabo poveikis žindomiems kūdikiams ir poveikis pieno gamybai nėra žinomas. Laktacijos (tik pieno) tyrimo, kuriame buvo vertinama vedolizumabo koncentracija žindančių moterų, sergančių aktyviu opiniu kolitu ar Krono liga ir vartojančių vedolizumabo, piene, metu vedolizumabo koncentracija motinos piene buvo maždaug 0,4–2,2 % motinos serumo koncentracijos, kuri gauta vedolizumabo istorinių tyrimų metu. Apskaičiuota kūdikio suvartota vidutinė vedolizumabo paros dozė buvo 0,02 mg/kg per parą, tai yra maždaug 21 % pagal kūno svorį koreguotos vidutinės motinos paros dozės.

Vedolizumabą vartojant žindančioms moterims būtina atsižvelgti į gydymo naudą motinai ir galimą pavojų kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie vedolizumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu poveikis vyrų ir moterų vaisingumui oficialiai nebuvo įvertintas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vedolizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, buvo pranešta apie galvos svaigimą nedaugeliui pacientų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo dažniausiai pranešta, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, gripas ir sinusitas), galvos skausmas, pykinimas, karščiavimas, nuovargis, kosulys, sąnarių skausmai.

Taip pat buvo pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas (jų simptomai buvo dusulys, bronchų spazmas, dilgėlinė, paraudimas, bėrimas bei padidėjęs kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis), pasireiškusias vedolizumabą vartojusiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šių nepageidaujamų reakcijų sąrašas remiasi klinikinių tyrimų bei po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi ir pateikiamas pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamas poveikis, suskirstytas pagal organų sistemos klases, yra suklasifikuotas pagal tokį dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas
	Dažnas	Pneumonija, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, bronchitas, gastroenteritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, sinusitas, faringitas, juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)
	Nedažnas	Kvėpavimo takų infekcija, vulvos ir makšties kandidozė, burnos kandidozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai retas	Anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezija
Akių sutrikimai	Nedažnas	Miglotas matymas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas, nosies užgulimas, Kosulys
	Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Išangės pūlinys, išangės plyšimas, pykinimas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, pilvo tempimas, pilvo pūtimas, hemorojus, tiesiosios žarnos kraujavimas*

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, niežulys, egzema, eritema, naktinis prakaitavimas, spuogai
	Nedažnas	Folikulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Šnarių skausmas
	Dažnas	Raumenų spazmai, nugaros skausmas, raumenų silpnumas, nuovargis, galūnių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, su infuzija susijusi reakcija (astenija* ir diskomfortas krūtinėje*), infuzijos vietos reakcija (įskaitant: infuzijos vietos skausmą ir infuzijos vietos dirginimą)
	Nedažnas	Šaltkrėtis, šalčio pojūtis
*Pranešta EARNEST klubinės žarnos rezervuaro uždegimo tyrimo metu		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos

GEMINI 1 ir 2 kontroliuojamųjų tyrimų (opinio kolito ir Krono ligos) metu nepageidaujama reakcija, kurią tyrėjas apibūdino kaip su infuzija susijusią reakciją (ISR), pasireiškė 4 % intraveniniu vedolizumabu gydytų pacientų ir 3 % placebo gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Atskiram pirmenybiniam terminui priskirtos reakcijos, praneštos kaip ISR, nepasireiškė daugiau nei 1 %. Dauguma ISR buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, iš jų < 1 % išnyko nutraukus tyrimo metu taikomą gydymą. Stebėtos ISR paprastai išnykdavo po infuzijos be papildomo gydymo arba taikant minimalias priemones. Dauguma su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė per pirmąsias 2 valandas. Intraveniniu vedolizumabu gydytiems pacientams per pirmąsias 2 valandas su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė dažniau, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, kuriems taip pat pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos. Dauguma su infuzija susijusių reakcijų nebuvo sunkios ir įvyko infuzijos metu arba per pirmąją valandą pabaigus infuziją.

Viena sunki ISR nepageidaujama reakcija pasireiškė Krono liga sergančiam pacientui antrosios infuzijos metu (buvo nurodyti šie simptomai: dusulys, bronchų spazmas, dilgėlinė, paraudimas, bėrimas bei padidėjęs kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis) buvo sėkmingai pašalintas nutraukus infuziją ir paskyrus gydymą antihistamininiais vaistinėmis preparatais bei į veną suleidus hidrokortizono. Pacientams, kurie vartojo intraveninį vedolizumabą 0 ir 2 savaites, o vėliau placebo, ISR dažnis nepadidėjo juos pakartotinai pradėjus gydyti intraveniniu vedolizumabu, kai atsakas į gydymą išnyko.

EARNEST (klubinės žarnos rezervuaro uždegimo) kontroliuojamojo tyrimo metu taikant gydymą intraveniniu vedolizumabu padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant ISR, pasireiškė 3 iš 51 tiriamojo (5,9 %) vedolizumabo grupėje ir 2 iš 51 tiriamojo (3,9 %) placebo grupėje. Atskiri pirmenybiniai terminai apėmė burnos išopėjimą, patinimą, periferinę edemą, diskomfortą krūtinėje, asteniją, ūminių inkstų pažeidimą, obstrukcinį kvėpavimo takų sutrikimą ir paraudimą. Pranešta, kad visi reiškiniai pagal sunkumą buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, nė vienas nebuvo laikomas sunkiu ir nė dėl vieno nebuvo nutrauktas tyrimas.

Infekcijos

GEMINI 1 ir 2 kontroliuojamųjų intraveninio vedolizumabo tyrimų (opinio kolito ir Krono ligos) metu pasireiškusių infekcijų dažnis sudarė 0,85 pacientų metų vedolizumabu gydytiems pacientams ir 0,70 pacientų metų placebo gydytiems pacientams. Daugiausia pasireiškė šios infekcijos: nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų ir toliau tęsė gydymą vedolizumabu išgydžius infekciją.

GEMINI 1 ir 2 kontroliuojamųjų intraveninio vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių infekcijų dažnis sudarė 0,07 pacientų metų vedolizumabu gydytiems pacientams ir 0,06 pacientų metų placebo gydytiems pacientams. Laikui bėgant reikšmingo sunkių infekcijų padažnėjimo nebuvo.

EARNEST (klubinės žarnos rezervuaro uždegimo) kontroliuojamojo tyrimo metu taikant gydymą intraveniniu vedolizumabu tik 1 iš 51 tiriamojo (2,0 %) vedolizumabo grupėje pasireiškė sunki gastroenterito infekcija. Tiriamasis buvo paguldytas į ligoninę stebėjimui, atsigavo po reiškinio ir pabaigė dalyvavimą tyrime.

Kontroliuojamųjų ir atvirų tyrimų (opinio kolito ir Krono ligos), kuriuose dalyvavo intraveninį vedolizumabą vartojantys suaugusieji, metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, įskaitant tuberkuliozę, sepsį (kartais mirtiną), salmonelių sukeltą sepsį, listerijų sukeltą meningitą ir citomegalo viruso sukeltą kolitą.

Klinikinių intraveninio vedolizumabo tyrimų (opinio kolito ir Krono ligos) metu pasireiškusių infekcijų dažnis vedolizumabu gydytiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo 30 kg/m² ar daugiau, buvo didesnis nei tiems, kurių KMI buvo mažesnis nei 30 kg/m².

Klinikinių intraveninio vedolizumabo tyrimų (opinio kolito ir Krono ligos) metu pasireiškusių sunkių infekcijų dažnis buvo šiek tiek didesnis vedolizumabu gydytiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti TNF α antagonistais, palyginti su pacientais, anksčiau negydytais TNF α antagonistais.

Piktybiniai navikai

Apskritai, klinikinės programos rezultatai iki šiol nerodo padidėjusios piktybinių navikų rizikos gydant vedolizumabu; tačiau, piktybinių navikų skaičius buvo labai mažas ir ilgalaikė ekspozicija buvo ribota. Ilgalaikiai saugumo vertinimai šiuo metu tebevyksta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu į veną buvo skiriamos iki 10 mg/kg dozės (maždaug 2,5 karto didesnės už rekomenduojamą dozę). Dozę ribojančio toksiškumo klinikinių tyrimų metu nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG05.

Veikimo mechanizmas

Vedolizumabas yra biologinis selektyvus žarnyno imunosupresantas. Tai yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su $\alpha_4\beta_7$ integrinu, preferenciškai ekspresuojamu ant žarnyno T limfocitų helperių. Prisijungdamas prie $\alpha_4\beta_7$, esančių ant tam tikrų limfocitų, vedolizumabas slopina šių ląstelių adheziją prie gleivinės adresino ląstelių adhezijos molekulės-1 (MAdCAM-1), bet ne prie kraujagyslinės ląstelių adhezijos molekulės-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 daugiausia ekspresuojamas ant žarnyno endotelio ląstelių ir vaidina lemiamą vaidmenį T limfocitų įsikūrimui virškinimo trakto audiniuose. Vedolizumabas su $\alpha_4\beta_1$ ir $\alpha_E\beta_7$ integriniais nesijungia ir jų funkcijos neslopina.

$\alpha_4\beta_7$ integrinas yra ekspresuojamas ant atskiro pogrupio atminties ląstelių, T limfocitų helperių, kurie pirmiausiai migruoja į virškinimo traktą (VT) ir sukelia uždegimą, būdingą opiniam kolitui ir Krono ligai, abejais atvejais tai yra virškinimo trakto lėtinės uždegiminės imunologinės kilmės būklės. Vedolizumabas mažina virškinimo trakto uždegimą opiniu kolitu, Krono liga ir klubinės žarnos rezervuaro uždegimu sergantiems pacientams. Vedolizumabas, slopindamas $\alpha_4\beta_7$ sąveiką su MAdCAM-1, apsaugo nuo žarnyne įsikuriančių atminties ląstelių T limfocitų helperių migravimo per kraujagyslių endotelį į parenchiminiuos audinius nežmogiškiesiems primatams ir grįžtamai 3 kartus padidina šių ląstelių kiekį periferiniame kraujyje. Vedolizumabo pirmtakas pelių organizme sušvelnino virškinimo trakto uždegimą kolitu sergantiems perukuotiesiems tamarinams, opinio kolito modeliui.

Sveikiems tiriamiesiems pacientams, opiniu kolitu sergantiems pacientams, Krono liga sergantiems pacientams vedolizumabas nepadidino neutrofilų, bazofilų, eozinofilų, B-helperių ir T citotoksinių limfocitų, visų atminties ląstelių T helperių, limfocitų, monocitų ar natūralių kilių ląstelių kiekio, periferiniame kraujyje leukocitozės nebuvo stebima.

Vedolizumabas neturėjo įtakos nežmogiškųjų primatų eksperimentinio autoimuninio encefalomyelito, išsėtinės sklerozės modelio, centrinės nervų sistemos imuninei priežiūrai ir uždegimui. Vedolizumabas neturėjo įtakos imuniniam atsakui į antigeno atpažinimą dermoje ir raumenyse (žr. 4.4 skyrių). Priešingai, vedolizumabas slopino imuninį atsaką į antigeno atpažinimą sveikų žmonių savanorių virškinimo trakte (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Gydymo vedolizumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš vedolizumabą, kurių dauguma yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš vedolizumabą susidarymas susijęs su padidėjusiu vedolizumabo klirensu ir mažesniu klinikinės remisijos dažniu.

Antikūnų prieš vedolizumabą turintiems asmenims po vedolizumabo infuzijos pasireiškia su infuzija susijusios reakcijos.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems intraveninio vedolizumabo dozes nuo 0,2 iki 10 mg/kg, buvo stebima > 95 % saturacija $\alpha_4\beta_7$ receptorių, esančių ant cirkuliuojančių limfocitų pogrupių, dalyvaujančių imuninėje žarnyno priežiūroje.

Vedolizumabas neturėjo įtakos $CD4^+$ ir $CD8^+$ prasisverbimui į CNS, vertinant pagal nepasikeitusį $CD4^+/CD8^+$ santykį smegenų skystyje prieš ir po vedolizumabo vartojimo sveikų žmonių savanorių organizme. Šie duomenys atitinka su nežmogiškaisiais primatais atliktų tyrimų, kurių metu nebuvo aptiktas CNS imuninės sistemos poveikis, rezultatus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Opinis kolitas

Intraveninio vedolizumabo, skirto gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams (*Mayo* skalės balų nuo 6 iki 12; endoskopijos poskalės balų ≥ 2), veiksmingumas ir saugumas buvo įrodytas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo įvertintos veiksmingumo vertinamosios baigtys 6 ir 52 savaitę (GEMINI 1). Į tyrimą įtrauktiems pacientams bent vienas įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunomoduliuojančius ir (arba) TNF α antagonistą infliksimabą (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako). Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliuojančių.

374 pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (3:2) ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo 0 ir 2 savaitę, vertinamosios baigtys buvo vertinamos 6 savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas (apibrėžiama balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 3 balų ir $\geq 30\%$ bei lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balo sumažėjimu ≥ 1 arba absoliutus kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas lygus ≤ 1) 6 savaitę. 2 lentelėje pateikiami pagrindinės ir antraeilės vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai.

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 6 savaitę tyrimo GEMINI 1 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 149	Vedolizumabas i.v. n = 225
Klinikinis atsakas	26 %	47 %*
Klinikinė remisija [§]	5 %	17 %†
Gleivinės gijimas [¶]	25 %	41 %‡

*p < 0,0001

†p \leq 0,001

‡p < 0,05

§Klinikinė remisija: pilna *Mayo* skalė ≤ 2 balai ir kai nėra nei vieno individualios poskalės balo > 1

¶Gleivinės gijimas: *Mayo* endoskopijos poskalės balas ≤ 1

Teigiamas vedolizumabo poveikis, vertinamas pagal klinikinį atsaką, remisiją ir gleivinės gijimą buvo pastebėtas tiek pacientams, kurie anksčiau nevartojo TNF α antagonisto, tiek ir pacientams, kuriems ankstesnis gydymas TNF α antagonistu buvo nesėkmingas.

GEMINI 1 tyrimo metu pacientai, suskirstyti į 2 kohortas, vartojo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę: 1 kohortoje pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo, o 2 kohortoje buvo taikomas atviras gydymas vedolizumabo 300 mg. Veiksmingumo įvertinimui tyrimo 52 savaitę 373 pacientai iš 1 ir 2 kohortos, kurie buvo gydomi vedolizumabu ir pasiekė klinikinį atsaką 6 savaitę, nuo 6 savaitės pradžios buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1:1) į vieną iš šių režimų: vedolizumabo 300 mg kas 8 savaites, vedolizumabo 300 mg kas 4 savaites arba placebo kas 4 savaites. 6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką ir gaunantiems kortikosteroidus, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinančią režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 52 savaitę. 3 lentelėje pateikiami pagrindinės ir antraeilės vertinimo baigčių rezultatai.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę tyrimo GEMINI 1 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 126 *	Vedolizumabas	Vedolizumabas
		i.v. kas 8 savaites n = 122	i.v. kas 4 savaites n = 125
Klinikinė remisija	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Ilgalaikis klinikinis atsakas [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Gleivinės gijimas	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Ilgalaikė klinikinė remisija [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebą nuo 6 iki 52 savaitės.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Ilgalaikis klinikinis atsakas: klinikinis atsakas 6 ir 52 savaitę

[#]Ilgalaikis klinikinė remisija: klinikinė remisija 6 ir 52 savaitę

^{*}Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą ir nutraukė jų vartojimą 6 savaitės pradžioje bei pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę.

Pacientų skaičius buvo n = 72 placebo grupėje, n = 70 vedolizumabo kas 8 savaites grupėje ir n = 73 vedolizumabo kas 4 savaites grupėje

Žvalgomoji analizė pateikė papildomų duomenų apie pagrindines tirtas subpopuliacijas. Maždaug vienas trečdalis pacientų buvo gydomas nesėkmingai prieš gydymą TNF α antagonistais. Iš šių pacientų, 37 % pacientų, vartojančių vedolizumabą kas 8 savaites, 35 % - vartojančių vedolizumabą kas 4 savaites ir 5 % - vartojančių placebą, pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Ilgalaikio klinikinio atsako (47 %, 43 %, 16 %), gleivinės gijimo (42 %, 48 %, 8 %), ilgalaikės klinikinės remisijos (21 %, 13 %, 3 %) bei klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo (23 %, 32 %, 4 %) pagerėjimas buvo pastebėtas populiacijoje, atitinkamai gydytai vedolizumabu kas 8 savaites, vedolizumabu kas 4 savaites ir placebo, kurioje ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas.

Pacientai, kuriems nebuvo atsako 6 savaitę, toliau dalyvavo tyrime ir vartojo vedolizumabą kas 4 savaites. Klinikinis atsakas pagal dalinę Mayo skalę buvo pasiektas 10 ir 14 savaitę, geresnis atsakas pasireiškė vedolizumabą vartojusiems pacientams (atitinkamai 32 % ir 39 %), palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 15 % ir 21 %).

Pacientus, kuriems atsakas į vedolizumabą išnyko, kai jie buvo gydomi kas 8 savaites, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų 25 % pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 28 ir 52 savaitę.

Pacientus, kurie pasiekė klinikinį atsaką pavartoję vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, o vėliau buvo randomizuoti į placebo grupę (nuo 6 iki 52 savaitės) ir prarado atsaką, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 45 % pacientų iki 28 savaitės ir 36 % pacientų iki 52 savaitės.

Šio atviro tęstinio tyrimo metu gydymo vedolizumabu nauda buvo vertinama pagal dalinę Mayo skalę, klinikinę remisiją ir klinikinį atsaką iki 196 savaitės.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (HRQOL) buvo vertinama pagal storjo žarnyno uždegiminės ligos klausimyno (IBDQ), specifinio ligos mato, ir SF-36 ir EQ-5D, kurios yra bendrinės priemonės. Žvalgomoji analizė parodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą vedolizumabo grupėse ir šis pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis palyginti su placebo grupe 6 ir 52 savaitę pagal EQ-5D ir EQ-5D VAS balus, IBDQ visas poskales (žarnyno simptomų, sisteminės funkcijos, emocinės funkcijos ir socialinės funkcijos), ir SF-36 visas poskales, įskaitant fizinės funkcijos santrauką (PCS) ir psichikos funkcijos santrauką (MCS).

Krono liga

Intraveninio vedolizumabo, skirto gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią, aktyvią Krono ligą suaugusiems pacientams (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAI] balais nuo 220 iki 450), veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atlikus 2 tyrimus (GEMINI 2 ir 3). Į tyrimą įtrauktiems pacientams bent vienas įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunomodulatorius ir (arba) TNF α antagonistus (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako). Kartu buvo skiriamos pastovios geriamųjų kortikosteroidų, imunomoduliatorių ir antibiotikų dozės.

GEMINI 2 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamos veiksmingumo vertinamosios baigtys 6 ir 52 savaitę. Pacientai (n = 368) buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (3:2) ir vartojo 2 vedolizumabo 300 mg dozes arba placebo 0 ir 2 savaitę. 2 pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, kuriems nustatyta klinikinė remisija (apibrėžiama KLAI balais ≤ 150) 6 savaitę ir dalis pacientų, kuriems nustatytas sustiprintas klinikinis atsakas (apibrėžiama KLAI sumažėjimu balais ≥ 100 , palyginti su balais prieš pradėdant gydymą) 6 savaitę (žr. 4 lentelę).

GEMINI 2 tyrimo metu pacientai buvo suskirstyti į 2 kohortas, kuriose vartojo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę: 1 kohortoje pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo, o 2 kohortoje buvo taikomas atviras gydymas vedolizumabo 300 mg. Veiksmingumo įvertinimui tyrimo 52 savaitę 461 pacientas iš 1 ir 2 kohortos, kurie buvo gydomi vedolizumabu ir pasiekė klinikinį atsaką (apibrėžiama pagal KLAI ≥ 70 balų sumažėjimas nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą) 6 savaitę, nuo 6 savaitės pradžios buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1:1) į vieną iš šių režimų: vedolizumabo 300 mg kas 8 savaites, vedolizumabo 300 mg kas 4 savaites arba placebo kas 4 savaites. 6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinantį režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 52 savaitę (žr. 5 lentelę).

GEMINI 3 buvo antrasis atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas veiksmingumas 6 ir 10 savaitę pacientų pogrupyje, kuriems buvo nesėkmingas mažiausiai 1 įprastinis gydymas ir gydymas TNF α antagonistu (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako), taip pat bendroje populiacijoje, kurioje taip pat buvo pacientų, kuriems buvo nesėkmingas mažiausiai 1 įprastinis gydymas ir anksčiau jie nebuvo gydyti TNF α antagonistu. Pacientai (n = 416), iš kurių maždaug 75 % buvo gydomi nesėkmingai TNF α antagonistu, buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1) ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo 0, 2 ir 6 savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją 6 savaitę subpopuliacijoje, kurioje gydymas TNF α antagonistu buvo nesėkmingas. Nors pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta, žvalgomoji analizė rodo, kad buvo stebimi kliniškai reikšmingi rezultatai, kurie pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 6 ir 10 savaitę tyrimų GEMINI 2 ir GEMINI 3 metu

Tyrimas	Placebas	Vedolizumabas i.v.
Vertinamoji baigtis		
GEMINI 2 tyrimas		
Klinikinė remisija, 6 savaitė		
Iš viso	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Sustiprintas klinikinis atsakas, 6 savaitė		
Iš viso	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
CRB pokytis serume nuo bazinės linijos iki 6 savaitės, mediana (μ g/ml)		
Iš viso‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 tyrimas		
Klinikinė remisija, 6 savaitė		
Iš viso ‡	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinikinė remisija, 10 savaitė		
Iš viso	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pastovi klinikinė remisija ^{#,¶}		
Iš viso	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Sustiprintas klinikinis atsakas, 6 savaitė		
Iš viso [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ‡	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

†statistiškai nereikšmingas

‡antraeilė vertinamoji baigtis, vertinama kaip žvalgomoji pagal iš anksto nurodytą statistinių bandymų procedūrą

§statistiškai nereikšmingas, kitos vertinamosios baigtys, todėl nebuvo tirtos statistiškai

¶n = 157 placebo ir n = 158 vedolizumabas

[#]Pastovi klinikinė remisija: klinikinė remisija 6 ir 10 savaitę

[^]Žvalgomoji vertinamoji baigtis

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę tyrimo GEMINI 2 metu

	Placebas n = 153*	Vedolizumabas i.v. kas 8 savaites n = 154	Vedolizumabas i.v. kas 4 savaites n = 154
Klinikinė remisija	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Sustiprintas klinikinis atsakas	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Ilgalaikė klinikinė remisija [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebo nuo 6 iki 52 savaitės

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą ir nutraukė jų vartojimą 6 savaitės pradžioje bei pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Pacientų skaičius buvo n = 82 placebo grupėje, n = 82 vedolizumabo kas 8 savaites grupėje ir n = 80 vedolizumabo kas 4 savaites grupėje

[¶]Ilgalaikė klinikinė remisija: klinikinė remisija ≥ 80 % apsilankymų tyrimo metu, įskaitant galutinį apsilankymą (52 savaitę)

Žvalgomoji analizė ištyrė kartu vartojamų kortikosteroidų ir imunomoduliatorių poveikį vedolizumabo sukeliama remisijos indukcijai. Kartu taikomas kitas gydymas, daugiausia kartu taikomas gydymas kortikosteroidais, buvo daug veiksmingesnis sukeliant Krono ligos remisijos indukciją nei gydymas vien tik vedolizumabu arba kartu su imunomoduliaciniais, kuris pagal remisijos dažnį nedaug skyrėsi nuo gydymo placebo. GEMINI 2 tyrimo 6 savaitę klinikinės remisijos dažnis buvo 10 % (skirtumas nuo placebo 2 %, 95 % PI: -6, 10) skiriant be kortikosteroidų, palyginti su 20 % (skirtumas nuo placebo 14 %, 95 % PI: -1, 29) skiriant kartu su kortikosteroidais. GEMINI 3 tyrimo 6 ir 10 savaitę atitinkamas klinikinės remisijos dažnis buvo 18 % (skirtumas nuo placebo 3 %, 95 % PI: -7, 13) ir 22 % (skirtumas nuo placebo 8 %, 95 % PI: -3, 19) skiriant be kortikosteroidų, palyginti su 20 % (skirtumas nuo placebo 11 %, 95 % PI: 2, 20) ir 35 % (skirtumas nuo placebo 23 %, 95 % PI: 12, 33) atitinkamai skiriant kartu su kortikosteroidais. Šis poveikis buvo stebimas, nepriklausomai nuo to, ar taip pat kartu buvo skiriami imunomoduliaciniai.

Žvalgomoji analizė pateikė papildomų duomenų apie pagrindines tirtas subpopuliacijas.

GEMINI 2 tyrimo metu maždaug pusė pacientų buvo gydomi nesėkmingai prieš gydymą TNF α antagonistais. Iš šių pacientų, 28 % pacientų, vartojančių vedolizumabą kas 8 savaites, 27 % - vartojančių vedolizumabą kas 4 savaites ir 13 % - vartojančių placebo, pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Sustiprintas klinikinis atsakas buvo pasiektas atitinkamai 29 %, 38 %, 21 %, o klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo - atitinkamai 24 %, 16 %, 0 %.

Pacientai, kuriems nebuvo atsako 6 savaitę GEMINI 2 tyrimo metu, toliau dalyvavo tyrime ir vartojo vedolizumabą kas 4 savaites. Sustiprintas klinikinis atsakas buvo pasiektas 10 ir 14 savaitę, geresnis atsakas pasireiškė vedolizumabą vartojusiems pacientams, atitinkamai 16 % ir 22 %, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, atitinkamai 7 % ir 12 %. Kliniškai reikšmingo skirtumo klinikinės remisijos atžvilgiu gydymo grupėse šiuo laiko momentu nebuvo. 52 savaitę pasiektos klinikinės remisijos pacientams, kuriems 6 savaitę nebuvo atsako, tačiau atsakas atsirado 10 arba 14 savaitę, analizė rodo, kad Krono liga sergantiems pacientams, kurie nereagavo į gydymą, gali būti naudingas gydymas vedolizumabo doze 10 savaitę.

Pacientus, kuriems atsakas į vedolizumabą išnyko, kai jie buvo gydomi kas 8 savaites GEMINI 2 tyrimo metu, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 23 % pacientų 28 savaitę ir 32 % - 52 savaitę.

Pacientus, kurie pasiekė klinikinį atsaką pavartoję vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, o vėliau buvo randomizuoti į placebo grupę (nuo 6 iki 52 savaitės) ir prarado atsaką, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 46 % pacientų iki 28 savaitės ir 41 % pacientų iki 52 savaitės.

Šio tyrimo atviro tęstinio tyrimo metu klinikinė remisija ir klinikinis atsakas buvo vertinami iki 196 savaitės.

Žvalgomoji analizė parodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą vedolizumabo, vartojamo kas 4 ir kas 8 savaites, grupėse GEMINI 2 tyrimo metu, ir šis pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis, palyginti su placebo grupe nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės pagal EQ5D ir EQ5D VAS balus, bendrą IBDQ skalę ir IBDQ poskales, vertinamus pagal žarnyno simptomus ir sisteminę funkciją.

Klubinės žarnos rezervuaro uždegimas

Intraveninio vedolizumabo, skirto gydyti lėtinį klubinės žarnos rezervuaro uždegimą suaugusiems pacientams, veiksmingumas ir saugumas buvo įrodytas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo įvertintas veiksmingumas 14 ir 34 savaitę (EARNEST). Į tyrimą įtrauktiems pacientams mažiausiai prieš vienerius metus iki randomizacijos dėl opinio kolito buvo atlikta proktokolektomija ir klubinės žarnos rezervuaro analinė anastomozė (angl. *ileal pouch anal anastomosis*, IPAA) ir buvo išsivystęs aktyvus lėtinis klubinės žarnos rezervuaro uždegimas (apibrėžiamas kaip priklausomas nuo antibiotikų [pasikartojantis] arba antibiotikams atsparus) su ≥ 5 pradiniu modifikuoto klubinės žarnos rezervuaro uždegimo aktyvumo indekso (angl. *modified Pouchitis Disease Activity Index*, mPDAI) balu ir ≥ 2 endoskopijos poskalės balu. Visi pacientai kartu buvo gydomi antibiotiku ciprofloksacinu po 500 mg du kartus per parą nuo gydymo pradžios iki 4 savaitės. Tyrimo metu pacientams pagal poreikį buvo skiriama papildomai antibiotikų kursai, įskaitant kursus dėl klubinės žarnos rezervuaro uždegimo paūmėjimo.

Pacientai (n = 102) buvo randomizuoti (1:1) vartoti arba intraveninio vedolizumabo 300 mg, arba intraveninio placebo 0, 2 ir 6 savaitę, o po to kas 8 savaites iki 30 savaitės. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija (apibrėžiama kaip mPDAI balas < 5 ir bendro mPDAI balo sumažėjimas ≥ 2 taškais nuo pradinio) 14 savaitę. 6 lentelėje pateikti pagrindinės ir antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai 14 savaitę, ir 7 lentelėje pateikti antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai 34 savaitę.

6 lentelė. Tyrimo EARNEST veiksmingumo rezultatai 14 savaitę

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 51	Vedolizumabas i.v. n = 51	Skirtumas
			Vedolizumabas – placebo (95% PI) [procentiniais punktais]
Klinikinė remisija*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisija [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Klinikinis atsakas [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinikinė remisija apibrėžiama kaip < 5 mPDAI balas ir bendro mPDAI balo sumažėjimas ≥ 2 taškais nuo pradinio

[†]p < 0,05

[‡]PDAI remisija apibrėžiama kaip PDAI balas < 7 ir PDAI balo sumažėjimas ≥ 3 taškais nuo pradinio

[§]Klinikinis atsakas apibrėžiamas kaip mPDAI balo sumažėjimas ≥ 2 taškais nuo pradinio

7 lentelė. Tyrimo EARNEST veiksmingumo rezultatai 34 savaitę

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 51	Vedolizumabas i.v. n = 51	Skirtumas
			Vedolizumabas – placebo (95% PI) [procentiniais punktais]
Klinikinė remisija*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisija [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinikinis atsakas [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinikinė remisija apibrėžiama kaip < 5 mPDAI balas ir bendro mPDAI balo sumažėjimas ≥ 2 taškais nuo pradinio

[‡]PDAI remisija apibrėžiama kaip PDAI balas < 7 ir PDAI balo sumažėjimas ≥ 3 taškais nuo pradinio

[§]Klinikinis atsakas apibrėžiamas kaip mPDAI balo sumažėjimas ≥ 2 taškais nuo pradinio

Maždaug du trečdaliai pacientų anksčiau buvo gydyti (nuo opinio kolito [angl. *ulcerative colitis*, UC] arba klubinės žarnos rezervuaro uždegimo) TNF α antagonistais (33 vedolizumabo grupėje ir 31 placebo grupėje). Iš šių pacientų 33,3 % vedolizumabo grupėje pasiekė klinikinę remisiją 14 savaitę, palyginti su 9,7 % placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti vedolizumabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis opinio kolito, Krono ligos ir klubinės žarnos rezervuaro uždegimo indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vedolizumabo vienkartinės ir daugiartinės dozių farmakokinetika buvo tiriama sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu, aktyviu opinio kolitu arba Krono liga. Vedolizumabo farmakokinetika pacientams, kuriems yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, netirta, tačiau manoma, kad ji bus panaši į pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu opinio kolitu arba Krono liga, farmakokinetiką.

Pacientams suleidus per 30 minučių vedolizumabo 300 mg infuzijos į veną būdu 0 ir 2 savaitę, vidutinė koncentracija 6 savaitę opinio kolitu sergančiųjų serume sudarė 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,51) ir 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 17,45) – Krono liga sergančiųjų serume. Intraveninio vedolizumabo tyrimų metu nuo 6 savaitės pacientai gavo intraveninio vedolizumabo 300 mg dozę kas 8 ar 4 savaites. Pacientams, sergantiems opinio kolitu, vidutinė koncentracija nusistovėjus pusiausvyrai atitinkamai buvo 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 7,24) ir 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 24,43). Pacientams, sergantiems Krono liga, vidutinė koncentracija nusistovėjus pusiausvyrai atitinkamai buvo 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 9,08) ir 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 22,55).

Pasiskirstymas

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad vedolizumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 5 litrai. Vedolizumabo susijungimas su plazmos baltymais nebuvo įvertintas. Vedolizumabas yra terapinis monokloninis antikūnas ir nemanoma, kad jis jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

Suleistas į veną vedolizumabas nepereina hematoencefalinio barjero. Vedolizumabo, skiriamo į veną po 450 mg, sveikų tiriamųjų smegenų skystyje aptikta nebuvo.

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos analizė, paremta leidimo į veną ir po oda duomenimis, rodo, kad vedolizumabo klirensas yra maždaug 0,162 l per parą (esant tiesinės eliminacijos būdui), o serumo pusperiodis yra 26 paros. Tikslus vedolizumabo pasišalinimo būdas nėra žinomas. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad nors ir mažas albumino kiekis, didesnis kūno svoris ir ankstesnis

gydymas vaistiniais preparatais prieš TNF gali padidinti vedolizumabo klirensą, jų poveikio dydis nėra kliniškai svarbus.

Tiesinis pobūdis

Vedolizumabo farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio, kai koncentracija serume viršija 1 µg/ml.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius neturi įtakos vedolizumabo klirensui opinio kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams. Manoma, kad pacientų, kuriems yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, amžius neturi įtakos vedolizumabo klirensui. Oficialių tyrimų, skirtų ištirti inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų įtaką vedolizumabo farmakokinetikai, neatlikta.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vedolizumabo ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti jo kancerogeninį potencialą, nebuvo atlikta, nes nėra farmakologinio atsako į monokloninius antikūnus modelių. Toksikologinių tyrimų, atliktų su farmakologiškai reaguojančiomis rūšimis (*cynomolgus* beždžionėmis), 13 ir 26 savaitę nebuvo ląstelių hiperplazijos arba sisteminės imunomoduliacijos, kurios galėtų būti susijusios su onkogeneze. Be to, vedolizumabo poveikio proliferaciniam dažniui arba citotoksiškumui žmogaus vėžio ląstelių linijoje, ekspresuojančioje $\alpha_4\beta_7$ integriną *in vitro* nebuvo nustatyta.

Jokių konkrečių vedolizumabo tyrimų gyvūnų vaisingumui nebuvo atlikta. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimo dėl poveikio *cynomolgus* beždžionių patinų lytiniams organams galutinės išvados negali būti daromos. Įvertinus tai, kad vedolizumabas nesijungia su žmogaus ir beždžionės patinų reprodukciniais audiniais ir β_7 integrino pelių patinų vaisingumas buvo nepakenktas, nesitikima, kad vedolizumabas paveiks vyrų vaisingumą.

Vedolizumabas, paveikęs apvaisintas *cynomolgus* beždžiones didžiąją gestacijos periodo dalį, nesukėlė teratogeninio poveikio bei poveikio palikuonių prenataliniam ar postnataliniam vystymuisi iki 6 mėnesių amžiaus. 3 iš 11 *cynomolgus* beždžionių, gydytų vedolizumabu 100 mg/kg dozėmis kas 2 savaites, nedidelis kiekis vedolizumabo (< 300 µg/l) buvo nustatytas piene po gimdymo 28 dieną, o gyvūnams, kurie buvo gydomi 10 mg/kg doze – nebuvo nustatytas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas
L-arginino hidrochloridas
Sacharozė
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Buvo įrodyta, kad paruoštas vartojimui tirpalas flakone išlieka stabilus 8 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Buvo įrodyta, kad 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiestas tirpalas infuziniame maišelyje, išlieka stabilus 12 valandų 20 °C-25 °C temperatūroje arba 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje.

Bendrasis paruošto vartojimui vedolizumabo stabilumas flakone ir infuziniame maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, iš viso yra 12 valandų 20 °C – 25 °C temperatūroje arba 24 valandos 2 °C-8 °C temperatūroje. Į 24 valandų laikymo laikotarpį galima įtraukti paruošto tirpalo laikymą flakone iki 8 valandų 2 °C-8 °C temperatūroje ir praskiesto tirpalo laikymą infuziniame maišelyje iki 12 valandų 20 °C-25 °C temperatūroje, bet infuzinis maišelis turi būti laikomas šaldytuve (2 °C-8 °C temperatūroje) likusį laiką iki 24 valandų.

Negalima užšaldyti paruošto tirpalo flakone ar praskiesto tirpalo infuziniame maišelyje.

	Laikymo sąlygos	
	Šaldytuve (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Paruoštas tirpalas flakone	8 valandos	Laikyti negalima ¹
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiestas tirpalas	24 valandos ^{2,3}	12 valandų ²

¹ Leidžiama laikyti iki 30 minučių, tirpalui paruošti

² Šis laikotarpis taikomas, jei paruoštas tirpalas yra nedelsiant praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir yra laikomas tik infuziniame maišelyje. Iš laiko, kurį galima laikyti tirpalą infuziniame maišelyje, reikia atimti bet kokį laikotarpį, kurį paruoštas tirpalas buvo laikomas flakone.

³ Į šį laikotarpį galima įtraukti iki 12 valandų 20 °C-25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui tiekiami 1 tipo stiklo flakone (20 ml), kuris užkimštas guminiu kamščiu ir užsandarintas aliuminio gaubteliu su apsauginiu plastikiniu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Instrukcijos paruošimui ir infuzijai

1. Entyvio tirpalą infuzijai į veną ruoškite aseptinėmis sąlygomis.
2. Pašalinkite nuo flakono nuplėšiamą gaubtelį ir nušluostykite dangtelį tamponu, suvilgytu spirito tirpalu. Naudodami švirkštą su 21 – 25 dydžio adata, ištirpinkite vedolizumabą 4,8 ml kambario temperatūros (20 °C-25 °C) sterilaus injekcinio vandens.
3. Įkiškite adatą į flakoną pro guminio kamščio centrą ir nukreipkite skysčio čiurkšlę į flakono sienelę, kad būtų išvengta per didelio putojimo.
4. Švelniai pasukite flakoną bent 15 sekundžių. Negalima stipriai kratyti ar vartyti.
5. Praskiestas tirpalas flakone turi pastovėti 20 minučių kambario temperatūroje (20 °C-25 °C), kad milteliai pilnai ištirptų ir nebeliktų putų; flakoną galima pasukioti ir patikrinti, ar per šį

- laiką milteliai ištirpo. Jeigu milteliai ne visiškai ištirpo po 20 minučių, palaikykite dar 10 minučių.
6. Prieš praskiedžiant, reikia apžiūrėti, ar nepakito paruošto tirpalo spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Tirpalas turėtų būti skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šviesiai geltonas ir be matomų dalelių. Paruošto tirpalo negalima vartoti, jei pakitusi jo spalva arba yra pašalinių dalelių.
 7. Ištirpinus, švelniai pavartykite flakoną 3 kartus.
 8. Naudodami švirkštą su 21-25 dydžio adata, nedelsdami ištraukite 5 ml (300 mg) ištirpinto Entyvio.
 9. Suleiskite 5 ml (300 mg) ištirpinto Entyvio į 250 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir atsargiai sumaišykite infuzijos maišelį (5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo nebūtinai reikia ištraukti iš infuzijos maišelio prieš pridėdant Entyvio). Nepridėkite kitų vaistinių preparatų į paruoštą infuzinį tirpalą arba intraveninį infuzijos rinkinį. Sulašinkite infuzijos tirpalą per 30 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti kuo greičiau.

Negalima laikyti jokios nesuvartoto paruošto tirpalo ar infuzinio tirpalo dalies kartotiniam vartojimui.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danija
medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gegužės 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gruodžio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,68 ml) yra 108 mg vedolizumabo.

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,68 ml) yra 108 mg vedolizumabo.

Vedolizumabas yra humanizuotas IgG₁ monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelių kultūroje naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Bespalvis arba geltonas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Opinis kolitas

Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

Krono liga

Entyvio skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią, aktyvią Krono ligos formą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinis gydymas arba gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) antagonistu sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūri kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant opinį kolitą ar Krono ligą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams turi būti įteiktas pakuotės lapelis.

Dozavimas

Opinis kolitas ir Krono liga

Palaikomajam gydymui rekomenduojama po oda leidžiamo vedolizumabo dozė, skiriama po mažiausiai 2 infuzijų į veną, yra 108 mg, vartojama atliekant injekciją po oda kas 2 savaites. Pirmąją

po oda leidžiamą dozę reikia vartoti vietoje kitos suplanuotos intraveninės dozės, o vėliau kas 2 savaites.

Apie intraveninių dozių vartojimo schemą skaitykite Entyvio 300 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyriuje.

Nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar pacientams, kuriems atsakas į palaikomąjį gydymą po oda leidžiamu vedolizumabu sumažėjo, atsakas sustiprėtų padidinus dozavimo dažnį.

Duomenų apie pacientų perėjimą nuo po oda leidžiamo vedolizumabo prie intraveninio vedolizumabo palaikomojo gydymo metu nėra.

Pacientams, kuriems buvo stebimas atsakas į gydymą vedolizumabu, gydymą kortikosteroidais galima sumažinti ir (arba) nutraukti pagal standartinę priežiūrą.

Gydymo kartojimas ir praleista (-os) dozė (-s)

Jei gydymas po oda leidžiamu vedolizumabu buvo nutrauktas arba jei pacientas praleido suplanuotą (-as) po oda leidžiamą vedolizumabo dozę (-es), pacientas turi būti informuotas kitą dozę po oda susileisti kiek galima greičiau ir paskui kas 2 savaites nuo to laiko. Gydymo nutraukimo laikotarpis klinikinių tyrimų metu truko iki 46 savaičių, o iš naujo pradėjus gydymą po oda leidžiamu vedolizumabu nepageidaujamų reakcijų ar injekcijos vietos reakcijų akivaizdaus padažnėjimo nepastebėta (žr. 4.8 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad poveikis nepriklauso nuo amžiaus (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Šiose pacientų populiacijose vedolizumabas neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Vedolizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki 17 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Entyvio injekcinis tirpalas (užpildytame švirkšte ar užpildytame švirkštiklyje) skirtas leisti tik po oda.

Tinkamai apmokius taisyklingos injekcijų po oda technikos, pacientas ar jo globėjas gali patys atlikti vedolizumabo injekcijas po oda, jei jų gydytojas nusprendžia, kad tai tinkama. Išsamios vartojimo instrukcijos, naudojant užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį, yra pateiktos atitinkamame pakuotės lapelyje.

Tolesnės ruošimo instrukcijos ir specialios atsargumo priemonės naudojant pateiktos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvios sunkios infekcijos, tokios kaip tuberkuliozė (TB), sepsis, citomegalo virusas, listeriozė ir oportunistinės infekcijos, pvz. progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML) (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios daugiausia buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu prasideda anafilaksinė reakcija arba kita sunki reakcija, reikia nedelsiant nutraukti vedolizumabo vartojimą ir pradėti taikyti tinkamą gydymą (žr. 4.3 skyrių).

Infekcijos

Vedolizumabas yra selektyvus žarnų integrino antagonistas, kurio sisteminis imunitetą slopinantis aktyvumas nėra nustatytas (žr. 5.1 skyrių).

Gydytojai turi žinoti apie galimą padidėjusią oportunistinių infekcijų arba infekcijų riziką, kurių atsiradimui turi įtakos žarnos, atliekančios apsauginio barjero funkciją (žr. 4.8 skyrių). Aktyviomis, sunkiomis infekcijomis sergančių pacientų negalima pradėti gydyti, kol šios infekcijos nebus kontroliuojamos, o gydytojai turi apsvarstyti, ar nereikėtų sustabdyti gydymo pacientams, kuriems pasireiškia sunki infekcija ilgai trunkančio gydymo vedolizumabo metu. Reikia rūpestingai įvertinti, ar galima vartoti vedolizumabą pacientams, kuriems lėtinė sunki infekcija yra kontroliuojama arba kurie jau anksčiau sirgo pasikartojančiomis sunkiomis infekcijomis. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo infekcijų pasireiškimo prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir jį pabaigus.

Vedolizumabą draudžiama skirti pacientams, sergantiems aktyvia tuberkulioze (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, pacientus būtina patikrinti dėl tuberkuliozės pagal vietinius reikalavimus. Pacientams, kuriems diagnozuojama latentinė tuberkuliozė, prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, reikia pradėti tinkamą gydymą nuo tuberkuliozės pagal vietinius reikalavimus. Vedolizumabu gydomiems pacientams diagnozavus TB, gydymą vedolizumabu reikia nutraukti, kol jie pasveiks nuo TB.

Kai kurie integrino antagonistai ir sisteminio poveikio imunitetą slopinantys preparatai buvo susiję su progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PML), reta ir dažnai mirtina oportunistinė infekcija, kurią sukelia *John Cunningham* (JC) virusas. Vedolizumabas, prisijungdamas prie $\alpha_4\beta_7$ integrino, ekspresuojančio ant žarnose esančių limfocitų, sukelia specifinį imunosupresinį poveikį žarnynui. Nors sisteminis imunitetą slopinantis poveikis nebuvo pastebėtas sveikiems tiriamiesiems, poveikis pacientų, sergančių uždegimine žarnyno liga, sisteminės imuninės sistemos funkcijai yra nežinomas.

Sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti vedolizumabu gydomus pacientus, ar jiems nepasireiškia bet kokie nauji neurologiniai požymiai ir simptomai bei ar būklė nepablogėja, o jeigu jie pasireiškia, turi nuspręsti, ar reikalinga neurologo konsultacija. Jei įtariama PML, gydymą vedolizumabu reikia laikinai nutraukti; diagnozei pasitvirtinus, gydymą reikia nutraukti visam laikui.

Piktybiniai navikai

Piktybinių navikų rizika yra didesnė pacientams, sergantiems opinio kolitu ir Krono liga. Imunomoduliacinio poveikio vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų riziką (žr. 4.8 skyrių).

Biologinių vaistinių preparatų vartojimas prieš gydymą ir gydymo metu

Klinikinių tyrimų su vedolizumabu duomenų pacientams, anksčiau gydytiems natalizumabu arba rituksimabu, nėra. Reikia atsargiai įvertinti, ar galima vedolizumabą skirti šiems pacientams. Pacientai, anksčiau gydyti natalizumabu, paprastai turi palaukti ne mažiau kaip 12 savaičių prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, nebent kitaip reikia vartoti pagal paciento klinikinę būklę. Klinikinių tyrimų duomenų apie vedolizumabo vartojimą kartu su biologiniais imunosupresantais nėra. Todėl tokiems pacientams vedolizumabo vartoti nerekomenduojama.

Gyvosios ir geriamosios vakcinos

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu sveikiems savanoriams pavartojus vedolizumabo vienkartinę 750 mg dozę, apsauginis imunitetas prieš hepatito B virusą tiriamiesiems, kurie buvo paskiepyti į raumenis rekombinantinio hepatito B paviršinio antigeno 3 dozėmis, nesumažėjo. Vedolizumabą vartojusius tiriamuosius paskiepijus inaktyvuota, geriamąja vakcina nuo choleros, serokonversinis dažnis buvo mažesnis. Kitų geriamųjų ar į nosį vartojamų vakcinų poveikis nėra žinomas. Prieš pradėdant gydymą vedolizumabu, visus pacientus rekomenduojama paskiepyti pagal galiojantį skiepų kalendorių visomis jame numatytomis vakcinomis. Vedolizumabu gydomus pacientus galima toliau skiepyti negyvosiomis vakcinomis. Apie vedolizumabu gydomiems pacientams antrinės infekcijos perdavimą iš gyvosios vakcinos duomenų nėra. Skiepijimas vakcina nuo gripo turi būti atliekamas injekcijos būdu laikantis įprastos klinikinės praktikos reikalavimų. Kitos gyvosios vakcinos gali būti vartojamos kartu su vedolizumabu tik tuo atveju, jeigu nauda aiškiai nusveria riziką.

Krono ligos remisijos indukcija

Krono ligos remisijai sukelti kai kuriems pacientams gali reikėti iki 14 savaičių. Priežastys nėra visiškai aiškios ir galimai yra susijusios su veikimo mechanizmu. Į tai reikia atsižvelgti, ypač pacientams, sergantiems sunkia aktyvia liga, kurie prieš pradėdant gydymą nevartojo TNF α antagonistų (taip pat žr. 5.1 skyrių).

Krono ligos klinikinių tyrimų žvalgomojo pogrupio analizė parodė, kad vedolizumabas, skiriamas pacientams, kurie tuo metu nebuvo gydomi kortikosteroidais, gali būti mažiau veiksmingas Krono ligos remisijos indukcijai nei tiems pacientams, kurie jau buvo gydomi kortikosteroidais (nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo vartojami imunomodulatoriai, žr. 5.1 skyrių).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Vedolizumabas buvo tiriamas suaugusiesiems opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidus, imunomodulatorius (azatiopriną, 6 merkaptopuriną ir metotreksatą) ir aminosalicilatus. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad tuo pačiu metu vartojami šie preparatai nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio vedolizumabo farmakokinetikai. Vedolizumabo poveikis dažnai kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai nėra ištirtas.

Vakcinos

Gyvas vakcinas, ypač gyvas geriamąsias vakcinas, kartu su vedolizumabu reikia naudoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 18 savačių po paskutinės infuzijos.

Nėštumas

Duomenų apie vedolizumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Mažo perspektyvinio stebėjimo tyrimo duomenimis 99-ioms opiniu kolitu ar Krono liga sergančioms moterims, gydytoms vedolizumabu, sunkių apsigimimų dažnis siekė 7,4 %, o 76-ioms opiniu kolitu ar Krono liga sergančioms moterims, gydytoms kitais biologiniais vaistinėmis preparatais, sunkių apsigimimų dažnis siekė 5,6 %, (koreguotoji santykinė rizika (SR) 1,07, 95 % pasikliautinumo intervalas (PI): 0,33, 3,52).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo dėlei nėštumo metu vartoti vedolizumabo reikia vengti, nebent numatoma nauda persveria galimą riziką motinai ir vaisiui.

Žindymas

Vedolizumabo aptikta moterų piene. Vedolizumabo poveikis žindomiems kūdikiams ir poveikis pieno gamybai nėra žinomas. Laktacijos (tik pieno) tyrimo, kuriame buvo vertinama vedolizumabo koncentracija žindančių moterų, sergančių aktyviu opiniu kolitu ar Krono liga ir vartojančių vedolizumabo, piene, metu vedolizumabo koncentracija motinos piene buvo maždaug 0,4–2,2 % motinos serumo koncentracijos, kuri gauta vedolizumabo istorinių tyrimų metu. Apskaičiuota kūdikio suvartota vidutinė vedolizumabo paros dozė buvo 0,02 mg/kg per parą, tai yra maždaug 21 % pagal kūno svorį koreguotos vidutinės motinos paros dozės.

Vedolizumabą vartojant žindančioms moterims būtina atsižvelgti į gydymo naudą motinai ir galimą pavojų kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie vedolizumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu poveikis vyrų ir moterų vaisingumui oficialiai nebuvo įvertintas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vedolizumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, buvo pranešta apie galvos svaigimą nedaugeliui pacientų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo dažniausiai pranešta, yra infekcijos (tokios kaip nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, gripas ir sinusitas), galvos skausmas, pykinimas, karščiavimas, nuovargis, kosulys, sąnarių skausmai.

Po oda leidžiamą vedolizumą vartojusiems pacientams bendrojo saugumo profilio ir nepageidaujamų reakcijų kliniškai reikšmingų skirtumų, palyginti su klinikinių tyrimų metu stebėtu saugumo profiliu vartojant intraveninę vedolizumą, nepastebėta išskyrus injekcijos vietos reakcijas (skiriant po oda).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Šių nepageidaujamų reakcijų sąrašas remiasi klinikinių tyrimų bei po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi ir pateikiamas pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamas poveikis, suskirstytas pagal organų sistemos klases, yra suklasifikuotas pagal tokią dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki < 10), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas
	Dažnas	Pneumonija, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, bronchitas, gastroenteritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gripas, sinusitas, faringitas, juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)
	Nedažnas	Kvėpavimo takų infekcija, vulvos ir makšties kandidozė, burnos kandidozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai retas	Anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Parestezija
Akių sutrikimai	Nedažnas	Miglotas matymas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas, nosies užgulimas, kosulys
	Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Išangės pūlinys, išangės plyšimas, pykinimas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, pilvo tempimas, pilvo pūtimas, hemorojus

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, niežulys, egzema, eritema, naktinis prakaitavimas, spuogai
	Nedažnas	Folikulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Sąnarių skausmas
	Dažnas	Raumenų spazmai, nugaros skausmas, raumenų silpnumas, nuovargis, galūnių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Karščiavimas, infuzijos vietos reakcija (įskaitant: infuzijos vietos skausmą ir infuzijos vietos dirginimą), su infuzija susijusi reakcija, injekcijos vietos reakcijos [#]
	Nedažnas	Šaltkrėtis, šalčio pojūtis

[#] Tik skiriant po oda.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, edemą, eritemą ar niežėjimą) pasireiškė 5,1 % pacientų, vartojusių po oda leidžiamo vedolizumabo (bendrosios saugumo analizės duomenimis). Nei vienu atveju nereikėjo nutraukti tiriamo gydymo ar keisti dozavimo grafiko. Didžioji dalis injekcijos vietos reakcijų išnyko per 1-4 paras vedolizumabo leidus po oda, pranešimų apie anafilaksiją negauta.

Infekcijos

GEMINI 1 ir 2 kontroliuojamųjų intraveninio vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių infekcijų dažnis sudarė 0,85 pacientų metų vedolizumabu gydytiems pacientams ir 0,70 pacientų metų placebo gydytiems pacientams. Daugiausia pasireiškė šios infekcijos: nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas ir šlapimo takų infekcijos. Dauguma pacientų ir toliau tęsė gydymą vedolizumabu išgydžius infekciją.

GEMINI 1 ir 2 kontroliuojamųjų intraveninio vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių infekcijų dažnis sudarė 0,07 pacientų metų vedolizumabu gydytiems pacientams ir 0,06 pacientų metų placebo gydytiems pacientams. Laikui bėgant reikšmingo sunkių infekcijų padažnėjimo nebuvo.

Kontroliuojamųjų ir atvirų tyrimų, kuriuose dalyvavo intraveninio vedolizumabą vartojantys suaugusieji, metu buvo pranešta apie sunkias infekcijas, įskaitant tuberkuliozę, sepsį (kartais mirtiną), salmonelių sukeltą sepsį, listerijų sukeltą meningitą ir citomegalo viruso sukeltą kolitą.

Klinikinių po oda leidžiamo vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių infekcijų dažnis buvo 0,26 paciento metų vedolizumabu gydytiems pacientams. Dažniausios infekcijos buvo nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas ir gripas.

Klinikinių po oda leidžiamo vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių sunkių infekcijų dažnis buvo 0,02 paciento metų po oda leidžiamu vedolizumabu gydytiems pacientams.

Klinikinių intraveninio ir po oda leidžiamo vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių infekcijų dažnis vedolizumabu gydytiems pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo 30 kg/m² ar didesnis, buvo didesnis nei tiems, kurių KMI buvo mažesnis nei 30 kg/m².

Klinikinių intraveninio ir po oda leidžiamo vedolizumabo tyrimų metu pasireiškusių sunkių infekcijų dažnis buvo šiek tiek didesnis vedolizumabu gydytiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti TNF α antagonistais, palyginti su pacientais, anksčiau negydytais TNF α antagonistais.

Piktybiniai navikai

Apskritai, klinikinės programos rezultatai iki šiol nerodo padidėjusios piktybinių navikų rizikos gydant vedolizumabu; tačiau, piktybinių navikų skaičius buvo labai mažas ir ilgalaikė ekspozicija buvo ribota. Ilgalaikiai saugumo vertinimai šiuo metu tebevyksta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu į veną buvo skiriamos iki 10 mg/kg dozės (maždaug 2,5 karto didesnės už rekomenduojamą dozę). Dozę ribojančio toksiškumo klinikinių tyrimų metu nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L04AG05.

Veikimo mechanizmas

Vedolizumabas yra biologinis selektyvus žarnyno imunosupresantas. Tai yra humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su $\alpha_4\beta_7$ integrinu, preferenciškai ekspresuojamu ant žarnyno T limfocitų helperių. Prisijungdamas prie $\alpha_4\beta_7$, esančių ant tam tikrų limfocitų, vedolizumabas slopina šių ląstelių adheziją prie gleivinės adresino ląstelių adhezijos molekulės-1 (MAdCAM-1), bet ne prie kraujagyslinės ląstelių adhezijos molekulės-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 daugiausia ekspresuojamas ant žarnyno endotelio ląstelių ir vaidina lemiamą vaidmenį T limfocitų įsikūrimui virškinimo trakto audiniuose. Vedolizumabas su $\alpha_4\beta_1$ ir $\alpha_E\beta_7$ integriniais nesijungia ir jų funkcijos neslopina.

$\alpha_4\beta_7$ integrinas yra ekspresuojamas ant atskiro pogrupio atminties ląstelių, T limfocitų helperių, kurie pirmiausiai migruoja į virškinimo traktą (VT) ir sukelia uždegimą, būdingą opiniam kolitui ir Krono ligai, abejais atvejais tai yra virškinimo trakto lėtinės uždegiminės imunologinės kilmės būklės. Vedolizumabas mažina virškinimo trakto uždegimą opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams. Vedolizumabas, slopindamas $\alpha_4\beta_7$ sąveiką su MAdCAM-1, apsaugo nuo žarnyne įsikuriančių atminties ląstelių T limfocitų helperių migravimo per kraujagyslių endotelį į parenchiminiuos audinius nežmogiškiems primatams ir grįžtamai 3 kartus padidina šių ląstelių kiekį periferiniame kraujyje. Vedolizumabo pirmtakas pelių organizme sušvelnino virškinimo trakto uždegimą kolitu sergantiems perukuotiesiems tamarinams, opinio kolito modeliui.

Sveikiems tiriamiesiems pacientams, opiniu kolitu sergantiems pacientams, Krono liga sergantiems pacientams vedolizumabas nepadidina neutrofilų, bazofilų, eozinofilų, B-helperių ir T citotoksinių

limfocitų, visų atminties ląstelių T helperių, limfocitų, monocitų ar natūralių kiliųjų ląstelių kiekio, periferiniame kraujyje leukocitozės nebuvo stebima.

Vedolizumabas neturėjo įtakos nežmogiškųjų primatų eksperimentinio autoimuninio encefalomyelito, išsėtinės sklerozės modelio, centrinės nervų sistemos imuninei priežiūrai ir uždegimui. Vedolizumabas neturėjo įtakos imuniniam atsakui į antigeno atpažinimą dermoje ir raumenyse (žr. 4.4 skyrių). Priešingai, vedolizumabas slopino imuninį atsaką į antigeno atpažinimą sveikų žmonių savanorių virškinimo trakte (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškas

Gydymo vedolizumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš vedolizumabą, kurių dauguma yra neutralizuojantys. Antikūnų prieš vedolizumabą susidarymas susijęs su padidėjusiu vedolizumabo klirensu ir mažesniu klinikinės remisijos dažniu.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems intraveninio vedolizumabo dozes nuo 0,2 iki 10 mg/kg, buvo stebima > 95 % saturacija $\alpha_4\beta_7$ receptorių, esančių ant cirkuliuojančių limfocitų pogrupių, dalyvaujančių imuninėje žarnyno priežiūroje.

Vedolizumabas neturėjo įtakos CD4⁺ ir CD8⁺ prasišverbimui į CNS, vertinant pagal nepasikeitusį CD4⁺/CD8⁺ santykį smegenų skystyje prieš ir po vedolizumabo vartojimo sveikų žmonių savanorių organizme. Šie duomenys atitinka su nežmogiškaisiais primatais atliktų tyrimų, kurių metu nebuvo aptiktas CNS imuninės sistemos poveikis, rezultatus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Opinis kolitas – leidžiamas į veną vedolizumabas

Intraveninio vedolizumabo, skirto gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams (*Mayo* skalės balų nuo 6 iki 12; endoskopijos poskalės balų ≥ 2), veiksmingumas ir saugumas buvo įrodytas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo įvertintos veiksmingumo vertinamosios baigtys 6 ir 52 savaitę (GEMINI 1). Į tyrimą įtrauktiems pacientams bent 1 įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunomoduliuojančius ir (arba) TNF α antagonistą infliksimabą (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako). Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliuojančių.

374 pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (3:2) ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo 0 ir 2 savaitę, vertinamosios baigtys buvo vertinamos 6 savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas (apibrėžiama balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimu nuo buvusio prieš pradedant tyrimą ≥ 3 balų ir ≥ 30 % bei lydimas kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba absoliutus kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas lygus ≤ 1) 6 savaitę. 2 lentelėje pateikiami pagrindinės ir antraeilės vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai.

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 6 savaitę tyrimo GEMINI 1 metu

	Placebas n = 149	Vedolizumabas n = 225
Vertinamoji baigtis		
Klinikinis atsakas	26 %	47 %*
Klinikinė remisija [§]	5 %	17 % [†]
Gleivinės gijimas [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinikinė remisija: pilna Mayo skalė ≤ 2 balai ir kai nėra nei vieno individualios poskalės balo > 1

[¶]Gleivinės gijimas: Mayo endoskopijos poskalės balas ≤ 1

Teigiamas vedolizumabo poveikis, vertinamas pagal klinikinį atsaką, remisiją ir gleivinės gijimą buvo pastebėtas tiek pacientams, kurie anksčiau nevartojo TNFα antagonistu, tiek ir pacientams, kuriems ankstesnis gydymas TNFα antagonistu buvo nesėkmingas.

GEMINI 1 tyrimo metu pacientai, suskirstyti į 2 kohortas, vartojo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę: 1 kohortoje pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo, o 2 kohortoje buvo taikomas atviras gydymas vedolizumabo 300 mg. Veiksmingumo įvertinimui tyrimo 52 savaitę 373 pacientai iš 1 ir 2 kohortos, kurie buvo gydomi vedolizumabu ir pasiekė klinikinį atsaką 6 savaitę, nuo 6 savaitės pradžios buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1:1) į 1 iš šių režimų: vedolizumabo 300 mg kas 8 savaites, vedolizumabo 300 mg kas 4 savaites arba placebo kas 4 savaites. 6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką ir gaunantiems kortikosteroidus, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinantį režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 52 savaitę. 3 lentelėje pateikiami pagrindinės ir antraeilės vertinimo baigčių rezultatai.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę tyrimo GEMINI 1 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 126 *	Vedolizumabas	Vedolizumabas
		i.v. kas 8 savaites n = 122	i.v. kas 4 savaites n = 125
Klinikinė remisija	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Ilgalaikis klinikinis atsakas [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Gleivinės gijimas	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Ilgalaikė klinikinė remisija [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo [▲]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebo nuo 6 iki 52 savaitės.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Ilgalaikis klinikinis atsakas: klinikinis atsakas 6 ir 52 savaitę

[#]Ilgalaikė klinikinė remisija: klinikinė remisija 6 ir 52 savaitę

[▲]Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą ir nutraukė jų vartojimą 6 savaitės pradžioje bei pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę.

Pacientų skaičius buvo n = 72 placebo grupėje, n = 70 vedolizumabo kas 8 savaites grupėje ir n = 73 vedolizumabo kas 4 savaites grupėje

Žvalgomoji analizė pateikė papildomų duomenų apie pagrindines tirtas subpopuliacijas. Maždaug vienas trečdalis pacientų buvo gydomas nesėkmingai prieš gydymą TNFα antagonistais. Iš šių pacientų, 37 % pacientų, vartojančių vedolizumabą kas 8 savaites, 35 % - vartojančių vedolizumabą kas 4 savaites ir 5 % - vartojančių placebo, pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Ilgalaikio klinikinio atsako (47 %, 43 %, 16 %), gleivinės gijimo (42 %, 48 %, 8 %), ilgalaikės klinikinės remisijos (21 %, 13 %, 3 %) bei klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo (23 %, 32 %, 4 %) pagerėjimas buvo

pastebėtas populiacijoje, atitinkamai gydytai vedolizumabu kas 8 savaites, vedolizumabu kas 4 savaites ir placebo, kurioje ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas.

Pacientai, kuriems nebuvo atsako 6 savaitę, toliau dalyvavo tyrime ir vartojo vedolizumabą kas 4 savaites. Klinikinis atsakas pagal dalinę *Mayo* skalę buvo pasiektas 10 ir 14 savaitę, geresnis atsakas pasireiškė vedolizumabą vartojusiems pacientams (atitinkamai 32 % ir 39 %), palyginti su placebo vartojusiais pacientais (atitinkamai 15 % ir 21 %).

Pacientus, kuriems atsakas į vedolizumabą išnyko, kai jie buvo gydomi kas 8 savaites, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų 25 % pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 28 ir 52 savaitę.

Pacientus, kurie pasiekė klinikinį atsaką pavartoję vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, o vėliau buvo randomizuoti į placebo grupę (nuo 6 iki 52 savaitės) ir prarado atsaką, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 45 % pacientų iki 28 savaitės ir 36 % pacientų iki 52 savaitės.

Šio atviro tęstinio tyrimo metu gydymo vedolizumabu nauda buvo vertinama pagal dalinę *Mayo* skalę, klinikinę remisiją ir klinikinį atsaką iki 196 savaitės.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (HRQOL) buvo vertinama pagal storjo žarnyno uždegiminės ligos klausimyno (*IBDQ*), specifinio ligos mato, ir SF-36 ir EQ-5D, kurios yra bendrinės priemonės. Žvalgomoji analizė parodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą vedolizumabo grupėse ir šis pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis palyginti su placebo grupe 6 ir 52 savaitę pagal EQ-5D ir EQ-5D VAS balus, *IBDQ* visas poskales (žarnyno simptomų, sisteminės funkcijos, emocinės funkcijos ir socialinės funkcijos), ir SF-36 visas poskales, įskaitant fizinės funkcijos santrauką (PCS) ir psichikos funkcijos santrauką (MCS).

Opinis kolitas – po oda leidžiamas vedolizumabas

Po oda leidžiamo vedolizumabo, skirto gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų, aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams (*Mayo* skalės balų nuo 6 iki 12; endoskopijos poskalės balų ≥ 2), veiksmingumas ir saugumas buvo įrodytas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo įvertintos veiksmingumo vertinamosios baigtys 52 savaitę (VISIBLE 1). Į tyrimą VISIBLE 1 įtrauktiems pacientams (n = 383) bent 1 įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunomodulatorius ir (arba) TNF α antagonistus (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako). Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių.

Pacientai, kurie pasiekė klinikinį atsaką į atvirą gydymą intraveniniu vedolizumabu, 6 savaitę galėjo būti randomizuoti vertinamųjų baigčių įvertinimui 52 savaitę, 216 (56,4 %) pacientų buvo randomizuoti ir gydyti dvigubai aklu būdu (2:1:1) pagal 1 iš šių režimų: po oda leidžiamo vedolizumabo 108 mg kas 2 savaites, intraveninio vedolizumabo 300 mg kas 8 savaites arba placebo.

Pacientų demografinės charakteristikos prieš pradėdant tyrimą buvo panašios vedolizumabo ir placebo grupėse. Apie 62 % visos tyrimo populiacijos balų skaičius pagal *Mayo* skalę prieš tyrimą buvo nuo 9 iki 12 (sunkus opinis kolitas), o apie 38 % – nuo 6 iki 8 (vidutinio sunkumo kolitas).

Pagrindinė vertinamoji baigtis – klinikinė remisija buvo apibrėžiama balų skaičiumi pagal *Mayo* skalę ≤ 2 balai ir kai nėra nei vieno individualios poskalės balo > 1 52 savaitę pacientams, kuriems klinikinis atsakas nustatytas indukcinio gydymo intraveniniu vedolizumabu 6 savaitę. Klinikinis atsakas buvo apibrėžiamas balų skaičiaus pagal *Mayo* skalę sumažėjimu nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą ≥ 3 balų ir ≥ 30 %, lydimu kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balo sumažėjimo ≥ 1 arba kai absoliutus kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės balas ≤ 2 ir kai nėra nei vieno individualios poskalės balo > 1 .

4 lentelėje pateikiami pagrindinės ir antraeilų vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę tyrimo VISIBLE 1 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 56	Vedolizumabas s.c. 108 mg kas 2 savaites n = 106	Vedolizumabas i.v. 300 mg kas 8 savaites n = 54	Apytikslis ^c gydymo skirtumas (95 % PI) Vedolizumabas s.c. prieš placebą	p vertė
Klinikinė remisija ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Gleivinės gijimas ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Ilgalaikis klinikinis atsakas ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Ilgalaikė klinikinė remisija ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NR)
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NR)

^a Vertinamosios baigtys pateiktos tokia tvarka, kuria buvo atliktas fiksuotų sekų tyrimas, siekiant kontroliuoti 1 tipo klaidą ties 5 %

*Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo intraveninį vedolizumabą 0 ir 2 savaitę ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebą nuo 6 iki 52 savaitės

^cApytikslis gydymo skirtumas ir p-vertė visoms vertinamosioms baigtims yra paremtas Cochran-Mantel-Haenszel metodu

^dKlinikinė remisija: pilna Mayo skalė ≤ 2 balai ir kai nėra nei vieno individualios poskalės balo > 1 52 savaitę

^eGleivinės gijimas: Mayo endoskopijos poskalės balas ≤ 1

^fIlgalaikis klinikinis atsakas: klinikinis atsakas 6 ir 52 savaitę

^gIlgalaikis klinikinė remisija: klinikinė remisija 6 ir 52 savaitę

^hKlinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą ir nutraukė jų vartojimą bei buvo pasiekę klinikinę remisiją 52 savaitę. Pacientų, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą, skaičius buvo n = 24 placebo grupėje, n = 45 po oda leidžiamo vedolizumabo grupėje ir n = 21 intraveninio vedolizumabo grupėje

NR = nereikšminga (2-tailed p vertė $> 0,05$)

Pagrindinė ir antraeilės vertinamosios baigtys buvo analizuojamos pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas (37 %; n = 80), ir pacientų, kurie anksčiau neįvyko TNF α antagonistų (63 %; n = 136) pogrupiuose. Šių tyrimo pogrupių pacientų, gydytų placebu ir po oda leidžiamu vedolizumabu, rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo VISIBLE 1 rezultatai 52 savaitę, analizuoti pagal atsaką į ankstesnį gydymą TNF α antagonistais

	Gydymas kas 2 savaites	
	Placebo	Vedolizumabas s.c. 108 mg
Nesėkmingas ankstesnis gydymas TNFα antagonistais	n = 19	n = 39
Klinikinė remisija	5,3 %	33,3 %
Gleivinės gijimas	5,3 %	46,2 %
Ilgalaikis klinikinis atsakas	15,8 %	66,7 %
Ilgalaikė klinikinė remisija	0 %	2,6 %
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo	8,3 %	27,3 %
Anksčiau netaikytas gydymas TNFα antagonistais	n = 37	n = 67
Klinikinė remisija	18,9 %	53,7 %
Gleivinės gijimas	29,7 %	62,7 %
Ilgalaikis klinikinis atsakas	35,1 %	62,7 %
Ilgalaikė klinikinė remisija	8,1 %	22,4 %
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo	8,3 %	30,4 %

^a Pacientai, kuriems ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas ir kurie prieš pradėdami tyrimą vartojo kortikosteroidų buvo n = 12 placebo pogrupyje n = 22 po oda leidžiamo vedolizumabo pogrupyje

^b Pacientai, kurie anksčiau nevartojo TNF α antagonistų ir prieš pradėdami tyrimą vartojo kortikosteroidų buvo n = 12 placebo pogrupyje ir n = 23 po oda leidžiamo vedolizumabo pogrupyje

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (HRQOL) buvo vertinama pagal storio žarnyno uždegiminės ligos klausimyno (IBDQ), specifinio ligos mato, ir 5 lygių Europos gyvenimo kokybės klausimyną (EQ-5D, įskaitant EQ 5D VAS), kuris yra bendrinė priemonė. Darbo produktyvumas buvo vertinamas pagal darbo produktyvumo ir veiklos apribojimų klausimyną (WPAI-UC). Pacientams, gydomiems po oda leidžiamu vedolizumabu, pagerėjimas pagal IBDQ, EQ-5D ir WPAI-UC balus 52 savaitę buvo didesnis nei pacientams, kurie vartojo placebo.

Pacientai, kurie baigė tyrimą VISIBLE 1, galėjo būti įtraukti į vykstantį, atvirą tęstinį tyrimą, siekiant įvertinti ilgalaikio gydymo po oda leidžiamu vedolizumabu saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems opinio kolitu ar Krono liga.

Tyrimo VISIBLE 1 dalyvaujantys pacientai, kurie 6 savaitę nepasiekė klinikinio atsako, 6 savaitę gavo trečiąją 300 mg vedolizumabo dozę infuzijos į veną būdu. Iš pacientų, gavusių trečiąją 300 mg vedolizumabo dozę infuzijos į veną būdu 6 savaitę, 79,7 % (114/143) pasiekė klinikinį atsaką 14 savaitę. Pacientai, pasiekę klinikinį atsaką 14 savaitę, galėjo dalyvauti atvira tęstiniame tyrimo ir vartoti 108 mg po oda leidžiamo vedolizumabo dozę kas 2 savaites. Klinikinė remisija, kaip buvo įvertinta pagal dalinę Mayo skalę (standartizuota priemonė, turinti 3 iš 4 pilnos Mayo skalės poskales: tuštinimosi dažnis, kraujavimas iš tiesiosios žarnos ir bendras gydytojo įvertinimas), buvo pasiekta 39,2 % (40/102) šių pacientų 40 savaitę po perėjimo prie po oda leidžiamo vedolizumabo atviro tęstinio tyrimo metu.

Pacientai, kurie tyrimo VISIBLE 1 metu buvo randomizuoti į intraveninio vedolizumabo grupę, vartojo 300 mg vedolizumabo dozę suleidžiant į veną 0, 2 ir 6 savaitę, o vėliau kas 8 savaites iki 52 savaitės. 52 savaitę šie pacientai buvo įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartojo 108 mg po oda leidžiamo vedolizumabo dozę kas 2 savaites. Klinikinė remisija, kaip buvo įvertinta pagal dalinę Mayo skalę, išliko 77 % pacientų 24 savaitę po perėjimo prie po oda leidžiamo vedolizumabo atviro tęstinio tyrimo metu.

Krono liga – intraveninis vedolizumabas

Intraveninio vedolizumabo, skirto gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią, aktyvią Krono ligą suaugusiems pacientams (Krono ligos aktyvumo indeksas [KLAI] balais nuo 220 iki 450), veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atlikus 2 tyrimus (GEMINI 2 ir 3). Į tyrimą įtrauktiems pacientams bent 1 įprastinis gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, įskaitant kortikosteroidus, imunomodulatorius ir (arba) TNF α antagonistus (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako). Kartu buvo skiriamos pastovios geriamųjų kortikosteroidų, imunomoduliatorių ir antibiotikų dozės.

GEMINI 2 buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas veiksmingumo vertinamosios baigtys 6 ir 52 savaitę. Pacientai (n = 368) buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (3:2) ir vartojo 2 vedolizumabo 300 mg dozes arba placebo 0 ir 2 savaitę. 2 pagrindinės vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, kuriems nustatyta klinikinė remisija (apibrėžiama KLAI balais ≤ 150) 6 savaitę ir dalis pacientų, kuriems nustatytas sustiprintas klinikinis atsakas (apibrėžiama KLAI sumažėjimu balais ≥ 100 , palyginti su balais prieš pradėdant gydymą) 6 savaitę (žr. 6 lentelę).

GEMINI 2 tyrimo metu pacientai buvo suskirstyti į 2 kohortas, kuriose vartojo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę: 1 kohortoje pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo, o 2 kohortoje buvo taikomas atviras gydymas vedolizumabo 300 mg. Veiksmingumo įvertinimui tyrimo 52 savaitę 461 pacientas iš 1 ir 2 kohortos, kurie buvo gydomi vedolizumabu ir pasiekė klinikinį atsaką (apibrėžiama pagal KLAI ≥ 70 balų sumažėjimas nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą) 6 savaitę, nuo 6 savaitės pradžios buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1:1) į 1 iš šių režimų: vedolizumabo 300 mg kas 8 savaites, vedolizumabo 300 mg kas 4 savaites arba placebo kas 4 savaites. 6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinantį režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas 52 savaitę (žr. 7 lentelę).

GEMINI 3 buvo antrasis atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas veiksmingumas 6 ir 10 savaitę pacientų pogrupyje, kuriems buvo nesėkmingas mažiausiai 1 įprastinis gydymas ir gydymas TNF α antagonistu (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako), taip pat bendroje populiacijoje, kurioje taip pat buvo pacientų, kuriems buvo nesėkmingas mažiausiai 1 įprastinis gydymas ir anksčiau jie nebuvo gydyti TNF α antagonistu. Pacientai (n = 416), iš kurių maždaug 75 % buvo gydomi nesėkmingai TNF α antagonistu, buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (1:1) ir vartojo vedolizumabo 300 mg arba placebo 0, 2 ir 6 savaitę. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, pasiekusių klinikinę remisiją 6 savaitę subpopuliacijoje, kurioje gydymas TNF α antagonistu buvo nesėkmingas. Nors pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta, žvalgomoji analizė rodo, kad buvo stebimi kliniškai reikšmingi rezultatai, kurie pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 6 ir 10 savaitę tyrimų GEMINI 2 ir GEMINI 3 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas	Vedolizumabas i.v.
GEMINI 2 tyrimas		
Klinikinė remisija, 6 savaitė		
Iš viso	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Sustiprintas klinikinis atsakas, 6 savaitė		
Iš viso	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
CRB pokytis serume nuo bazinės linijos iki 6 savaitės, mediana (μ g/ml)		
Iš viso‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 tyrimas		
Klinikinė remisija, 6 savaitė		
Iš viso ‡	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinikinė remisija, 10 savaitė		
Iš viso	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Pastovi klinikinė remisija ^{#,¶}		
Iš viso	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Sustiprintas klinikinis atsakas, 6 savaitė		
Iš viso [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Nesėkmingas gydymas TNF α antagonistu (-ais) ‡	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Anksčiau netaikytas gydymas TNF α antagonistu (-ais) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

†statistiškai nereikšmingas

‡antraeilė vertinamoji baigtis, vertinama kaip žvalgomoji pagal iš anksto nurodytą statistinių bandymų procedūrą

§statistiškai nereikšmingas, kitos vertinamosios baigtys, todėl nebuvo tirtos statistiškai

¶n = 157 placebo ir n = 158 vedolizumabas

[#]Pastovi klinikinė remisija: klinikinė remisija 6 ir 10 savaitę

[^]Žvalgomoji vertinamoji baigtis

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę tyrimo GEMINI 2 metu

	Placebas n = 153 *	Vedolizumabas i.v. kas 8 savaites n = 154	Vedolizumabas i.v. kas 4 savaites n = 154
Klinikinė remisija	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Sustiprintas klinikinis atsakas	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Ilgalaikė klinikinė remisija [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebo nuo 6 iki 52 savaitės

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdami tyrimą ir nutraukė jų vartojimą 6 savaitės pradžioje bei pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Pacientų skaičius buvo n = 82 placebo grupėje, n = 82 vedolizumabo kas 8 savaites grupėje ir n = 80 vedolizumabo kas 4 savaites grupėje

[¶]Ilgalaikė klinikinė remisija: klinikinė remisija ≥ 80 % apsilankymų tyrimo metu, įskaitant galutinį apsilankymą (52 savaitę)

Žvalgomoji analizė ištyrė kartu vartojamų kortikosteroidų ir imunomoduliatorių poveikį vedolizumabo sukeliama remisijos indukcijai. Kartu taikomas kitas gydymas, daugiausia kartu taikomas gydymas kortikosteroidais, buvo daug veiksmingesnis sukeliant Krono ligos remisijos indukciją nei gydymas vien tik vedolizumabu arba kartu su imunomoduliaciniais, kuris pagal remisijos dažnį nedaug skyrėsi nuo gydymo placebo. GEMINI 2 tyrimo 6 savaitę klinikinės remisijos dažnis buvo 10 % (skirtumas nuo placebo 2 %, 95 % PI: -6, 10) skiriant be kortikosteroidų, palyginti su 20 % (skirtumas nuo placebo 14 %, 95 % PI: -1, 29) skiriant kartu su kortikosteroidais. GEMINI 3 tyrimo 6 ir 10 savaitę atitinkamas klinikinės remisijos dažnis buvo 18 % (skirtumas nuo placebo 3 %, 95 % PI: -7, 13) ir 22 % (skirtumas nuo placebo 8 %, 95 % PI: -3, 19) skiriant be kortikosteroidų, palyginti su 20 % (skirtumas nuo placebo 11 %, 95 % PI: 2, 20) ir 35 % (skirtumas nuo placebo 23 %, 95 % PI: 12, 33) atitinkamai skiriant kartu su kortikosteroidais. Šis poveikis buvo stebimas, nepriklausomai nuo to, ar taip pat kartu buvo skiriami imunomoduliaciniai.

Žvalgomoji analizė pateikė papildomų duomenų apie pagrindines tirtas subpopuliacijas.

GEMINI 2 tyrimo metu maždaug pusė pacientų buvo gydomi nesėkmingai prieš gydymą TNF α antagonistais. Iš šių pacientų, 28 % pacientų, vartojančių vedolizumabą kas 8 savaites, 27 % - vartojančių vedolizumabą kas 4 savaites ir 13 % - vartojančių placebo, pasiekė klinikinę remisiją 52 savaitę. Sustiprintas klinikinis atsakas buvo pasiektas atitinkamai 29 %, 38 %, 21 %, o klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo - atitinkamai 24 %, 16 %, 0 %.

Pacientai, kuriems nebuvo atsako 6 savaitę GEMINI 2 tyrimo metu, toliau dalyvavo tyrime ir vartojo vedolizumabą kas 4 savaites. Sustiprintas klinikinis atsakas buvo pasiektas 10 ir 14 savaitę, geresnis atsakas pasireiškė vedolizumabą vartojusiems pacientams, atitinkamai 16 % ir 22 %, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, atitinkamai 7 % ir 12 %. Kliniškai reikšmingo skirtumo klinikinės remisijos atžvilgiu gydymo grupėse šiuo laiko momentu nebuvo. 52 savaitę pasiektos klinikinės remisijos pacientams, kuriems 6 savaitę nebuvo atsako, tačiau atsakas atsirado 10 arba 14 savaitę, analizė rodo, kad Krono liga sergantiems pacientams, kurie nereagavo į gydymą, gali būti naudingas gydymas vedolizumabo doze 10 savaitę.

Pacientus, kuriems atsakas į vedolizumabą išnyko, kai jie buvo gydomi kas 8 savaites GEMINI 2 tyrimo metu, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 23 % pacientų 28 savaitę ir 32 % - 52 savaitę.

Pacientus, kurie pasiekė klinikinį atsaką pavartoję vedolizumabą 0 ir 2 savaitę, o vėliau buvo randomizuoti į placebo grupę (nuo 6 iki 52 savaitės) ir prarado atsaką, buvo leidžiama įtraukti į atvirą tęstinį tyrimą ir vartoti vedolizumabą kas 4 savaites. Iš šių pacientų klinikinė remisija buvo pasiekta 46 % pacientų iki 28 savaitės ir 41 % pacientų iki 52 savaitės.

Šio tyrimo atviro tęstinio tyrimo metu klinikinė remisija ir klinikinis atsakas buvo vertinami iki 196 savaitės.

Žvalgomoji analizė parodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą vedolizumabo, vartojamo kas 4 ir kas 8 savaites, grupėse GEMINI 2 tyrimo metu, ir šis pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis, palyginti su placebo grupe nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės pagal EQ5D ir EQ5D VAS balus, bendrą IBDQ skalę ir IBDQ poskales, vertinamus pagal žarnyno simptomus ir sisteminę funkciją.

Krono liga – po oda leidžiamas vedolizumabas

Po oda leidžiamo vedolizumabo gydant suaugusius pacientus, sergančius vidutinio sunkumo ar sunkia Krono liga (KLAI balas nuo 220 iki 450), veiksmingumas ir saugumas buvo įrodytas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kurio metu buvo įvertintos veiksmingumo vertinamosios baigtys 52 savaitę (VISIBLE 2). Tyrimo VISIBLE 2 metu į tyrimą įtrauktiems pacientams (n = 644) atsakas į vieną įprastinį gydymą, įskaitant kortikosteroidus, imunomoduliuojančius ir (arba) TNF α antagonistus (įskaitant pacientus, kuriems nebuvo pirminio atsako) buvo nepakankamas, išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas. Buvo leidžiama kartu vartoti pastoviomis dozėmis geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliuojančių.

Pacientai, kurie pasiekė klinikinį atsaką į atvirą gydymą intraveniniu vedolizumabu 6 savaitę, galėjo būti randomizuoti. 52 savaitės baigčių įvertinimui 409 (64 %) pacientai buvo randomizuoti dvigubai aklu būdu (2:1) ir vartojo po oda leidžiamo vedolizumabo 108 mg (n = 275) arba po oda leidžiamo placebo (n = 134) kas 2 savaites.

Pacientų demografinės charakteristikos prieš pradėdant tyrimą buvo panašios vedolizumabo ir placebo grupėse. Apie 41 % visos tyrimo populiacijos KLAI prieš pradėdant tyrimą buvo > 330 (sunki Krono liga), o apie 59 % – \leq 330 (vidutinio sunkumo Krono liga).

6 savaitės pradžioje pacientams, pasiekusiems klinikinį atsaką (apibrėžiama KLAI balų sumažėjimu \geq 70 balų nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą) ir vartojusiems kortikosteroidų, reikėjo pradėti kortikosteroidų mažinimo režimą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kuriems nustatyta klinikinė remisija (apibrėžiama KLAI balais \leq 150) 52 savaitę. Antraeilės vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, kuriems nustatytas sustiprintas klinikinis atsakas (apibrėžiama KLAI sumažėjimu balais \geq 100) 52 savaitę, dalis pacientų, kuriems nustatyta remisija be kortikosteroidų vartojimo (prieš pradėdant tyrimą geriamuosius kortikosteroidus vartoję pacientai, kurie nutraukė kortikosteroidų vartojimą ir buvo pasiekę klinikinę remisiją) 52 savaitę ir dalis pacientų, anksčiau neįvertintų TNF α antagonistų ir pasiekusių klinikinę remisiją (KLAI balais \leq 150) 52 savaitę. 8 lentelėje pateikti pagrindinės ir antraeilės vertinamųjų baigčių įvertinimo rezultatai.

8 lentelė. Tyrimo VISIBLE 2 veiksmingumo rezultatai, įvertinti 52 savaitę

Vertinamoji baigtis*	Placebas† n = 134	Vedolizumabas s.c. 108 mg kas 2 savaites n = 275	Apytikslis‡ gydymo skirtumas (95 % PI) Vedolizumabas s.c. prieš placebo	p vertė‡
Klinikinė remisija§	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Sustiprintas klinikinis atsakas#	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NR)
Remisija be kortikosteroidų vartojimo**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002‡‡
Klinikinė remisija TNFα antagonistų nevartojusiems pacientams††	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591‡‡

* Vertinamosios baigtys pateiktos tokia tvarka, kuria buvo atliktas fiksuotų sekų tyrimas, siekiant kontroliuoti 1 tipo klaidą ties 5 %.

† Placebo grupėje dalyvavo tiriamieji, kurie gavo intraveninį vedolizumabą 0 ir 2 savaitę ir atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti vartoti placebo nuo 6 iki 52 savaitės

‡ Apytikslis gydymo skirtumas ir p-vertė visoms vertinamosioms baigtims yra paremtas Cochrane-Mantel-Haenszel metodu

§ Klinikinė remisija: ≤ 150 balų pagal KLAI 52 savaitę

Sustiprintas klinikinis atsakas: KLAI sumažėjimas ≥ 100 balų 52 savaitę, palyginti su balais prieš pradedant gydymą (0 savaitę)

** Remisija be kortikosteroidų vartojimo: pacientai, kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradedant tyrimą ir nutraukė jų vartojimą bei buvo pasiekę klinikinę remisiją 52 savaitę. Pacientų, vartojusių geriamųjų kortikosteroidų prieš pradedant tyrimą, skaičius buvo n = 44 placebo grupėje ir n = 95 po oda leidžiamo vedolizumabo grupėje

†† Klinikinė remisija (≤ 150 balų pagal KLAI 52 savaitę) TNFα antagonistų nevartojusiems pacientams (n = 63 placebo grupėje; n = 107 po oda leidžiamo vedolizumabo grupėje)

‡‡ nominalioji p vertė

NR = nereikšminga (2-tailed p-vertė > 0,05)

pagrindinė ir antraeilės vertinamosios baigtys buvo analizuojamos pacientų, kurie anksčiau nevartojo TNFα antagonistų (42 %; n = 170), pacientų, kuriems ankstesnis gydymas TNFα antagonistais buvo nesėkmingas (51 %; n = 210) ir pacientų, kurie anksčiau vartojo TNFα antagonistų, bet nepatyrė gydymo nesėkmės (7 %; n = 29) pogrupiuose. Šių tyrimo pogrupių pacientų, gydytų placebo ir po oda leidžiamu vedolizumabu, rezultatai pateikti 9 ir 10 lentelėse.

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai TNFα antagonistų anksčiau nevartojusiems pacientams, įvertinti 52 savaitę tyrimo VISIBLE 2 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 63	Vedolizumabas s.c. 108 mg kas 2 savaites n = 107	Gydymo skirtumas (95 % PI) Vedolizumabas s.c. prieš placebą
Klinikinė remisija	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Sustiprintas klinikinis atsakas	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Remisija be kortikosteroidų vartojimo**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

** Pacientai, kurie anksčiau nevartojo TNFα antagonistų, bet vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradedant tyrimą, buvo n = 22 placebo grupėje ir n = 39 po oda leidžiamo vedolizumabo grupėje

10 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, kuriems ankstesnis gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas, įvertinti 52 savaitę tyrimo VISIBLE 2 metu

Vertinamoji baigtis	Placebas n = 59	Vedolizumabas s.c. 108 mg kas 2 savaites n = 151	Gydymo skirtumas (95 % PI)
			Vedolizumabas s.c. prieš placebą
Klinikinė remisija	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Sustiprintas klinikinis atsakas	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Remisija be kortikosteroidų vartojimo**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

** Pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas TNF α antagonistais buvo nesėkmingas ir kurie vartojo geriamųjų kortikosteroidų prieš pradėdant tyrimą, buvo n = 20 placebo grupėje ir n = 52 po oda leidžiamo vedolizumabo grupėje

HRQOL buvo vertinama pagal IBDQ, konkrečiai ligai skirtą priemonę, ir EQ-5D (įskaitant EQ-5D VAS), kuris yra bendrinė priemonė. Darbo produktyvumas buvo vertinamas pagal Krono ligos darbo produktyvumo ir veiklos apribojimų klausimyną (WPAI-CD). Pacientams, gydomiems po oda leidžiamu vedolizumabu, pagerėjimas pagal IBDQ, EQ-5D ir WPAI-CD balus 52 savaitę buvo didesnis nei pacientams, kurie vartojo placebą.

Pacientai, kurie baigė tyrimą VISIBLE 2, galėjo būti įtraukti į vykstantį, atvirą tęstinį tyrimą, siekiant įvertinti ilgalaikio gydymo po oda leidžiamu vedolizumabu saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems opinio kolitu ar Krono liga.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti vedolizumabo tyrimų su 1 ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis opinio kolito ir Krono ligos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vedolizumabo vienkartinės ir daugiartinės dozių farmakokinetika buvo tiriama sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu, aktyviu opinio kolitu arba Krono liga.

Absorbicija

Pacientams suleidus per 30 minučių intraveninio vedolizumabo 300 mg infuzijos į veną būdu 0 ir 2 savaitę, vidutinė koncentracija 6 savaitę opinio kolitu sergančiųjų serume sudarė 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,51) ir 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 17,45) – Krono liga sergančiųjų serume. Intraveninio vedolizumabo tyrimų metu nuo 6 savaitės pacientai gavo intraveninio vedolizumabo 300 mg dozę kas 8 ar 4 savaites. Pacientams, sergantiems opinio kolitu, vidutinė koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai atitinkamai buvo 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 7,24) ir 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 24,43). Pacientams, sergantiems Krono liga, vidutinė koncentracija nusistovėjęs pusiausvyrai atitinkamai buvo 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 9,08) ir 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 22,55).

Tyrimų, kuriuose dalyvavo opinio kolitu arba Krono liga sergantys pacientai, vartojantys po oda leidžiamą vedolizumabą, metu nuo 6 savaitės pacientai gavo po oda leidžiamo vedolizumabo 108 mg kas 2 savaites. Pacientams, sergantiems opinio kolitu, vidutinė mažiausia koncentracija serume nusistovėjęs pusiausvyrai buvo 35,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 15,2), o pacientams sergantiems Krono liga, – 31,4 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 14,7). Vedolizumabo biologinis prieinamumas, po oda suleidus vieną 108 mg dozę, palyginti su tokios pačios dozės suleidimu į veną, buvo maždaug 75 %. Laiko iki didžiausios koncentracijos serume atsiradimo (t_{max}) mediana buvo 7 paros (intervalas nuo 3 iki 14 parų), o vidutinė didžiausia koncentracija serume (C_{max}) buvo 15,4 $\mu\text{g/ml}$ (SD \pm 3,2).

Pasiskirstymas

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad vedolizumabo pasiskirstymo tūris yra maždaug 5 litrai. Vedolizumabo susijungimas su plazmos baltymais nebuvo įvertintas. Vedolizumabas yra terapinis monokloninis antikūnas ir nemanoma, kad jis jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

Suleistas į veną vedolizumabas nepereina hematoencefalinio barjero. Vedolizumabo, skiriamo į veną po 450 mg, sveikų tiriamųjų smegenų skystyje aptikta nebuvo.

Eliminacija

Populiacijos farmakokinetikos analizė, paremta leidimo į veną ir po oda duomenimis, rodo, kad vedolizumabo klirensas yra maždaug 0,162 l per parą (esant tiesinės eliminacijos būdui), o serumo pusperiodis yra 26 paros. Tikslus vedolizumabo pašalinimo būdas nėra žinomas. Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad nors ir mažas albumino kiekis, didesnis kūno svoris ir ankstesnis gydymas vaistiniaisiais preparatais prieš TNF gali padidinti vedolizumabo klirensą, jų poveikio dydis nėra kliniškai svarbus.

Tiesinis pobūdis

Vedolizumabo farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio, kai koncentracija serume viršija 1 µg/ml.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius neturi įtakos vedolizumabo klirensui opiniu kolitu ir Krono liga sergantiems pacientams. Oficialių tyrimų, skirtų ištirti inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų įtaką vedolizumabo farmakokinetikai, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vedolizumabo ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti jo kancerogeninį potencialą, nebuvo atlikta, nes nėra farmakologinio atsako į monokloninius antikūnus modelių. Toksikologinių tyrimų, atliktų su farmakologiškai reaguojančiomis rūšimis (*cynomolgus* beždžionėmis), 13 ir 26 savaitę nebuvo ląstelių hiperplazijos arba sisteminės imunomoduliacijos, kurios galėtų būti susijusios su onkogeneze. Be to, vedolizumabo poveikio proliferaciniam dažniui arba citotoksiškumui žmogaus vėžio ląstelių linijoje, ekspresuojančioje $\alpha_4\beta_7$ integriną *in vitro* nebuvo nustatyta.

Jokių konkrečių vedolizumabo tyrimų gyvūnų vaisingumui nebuvo atlikta. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimo dėl poveikio *cynomolgus* beždžionių patinų lytiniams organams galutinės išvados negali būti daromos. Įvertinus tai, kad vedolizumabas nesijungia su žmogaus ir beždžionės patinų reprodukciniais audiniais ir β_7 integrino pelių patinų vaisingumas buvo nepakenktas, nesitikima, kad vedolizumabas paveiks vyrų vaisingumą.

Vedolizumabas, paveikęs apvaisintas *cynomolgus* beždžiones didžiąją gestacijos periodo dalį, nesukėlė teratogeninio poveikio bei poveikio palikuonių prenataliniam ar postnataliniam vystymuisi iki 6 mėnesių amžiaus. 3 iš 11 *cynomolgus* beždžionių, gydytų vedolizumabu 100 mg/kg dozėmis kas 2 savaites, nedidelis kiekis vedolizumabo (< 300 µg/l) buvo nustatytas piene po gimdymo 28 dieną, o gyvūnams, kurie buvo gydomi 10 mg/kg doze – nebuvo nustatytas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas dihidratas
L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas
L-arginino hidrochloridas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Užpildytus švirkštus ar užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Negalima užšaldyti.

Prireikus vieną užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti apsaugotą nuo šviesos kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 7 dienų. Užpildyto švirkšto ar užpildyto švirkštiklio naudoti negalima, jeigu jie buvo laikomi išimti iš šaldytuvo ilgiau nei 7 dienas.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Injekcinis tirpalas 1 tipo stiklo 1 ml švirkšte su pritvirtinta 27 dydžio plonasiene 1,27 cm adata. Švirkštas turi guminių adatos dangtelį, įdėtą į plastikinį gaubtą, ir guminį kamštį. Po oda švirkščiamo vedolizumabo užpildytas švirkštas yra vienadozė, vienkartinė vaistinio preparato vartojimo sistema su rankiniu būdu veikiančia injekcijos funkcija. Kiekviename užpildytame švirkšte yra adatos apsauga, kuri, užbaigus injekciją, yra aktyvuojama, kad išsiplėstų ir apgaubtų adatą.

Pakuotę sudaro 1 arba 2 užpildyti švirkštai ir sudėtinės pakuotės po 6 (6 pakuotės po 1) užpildytus švirkštus.

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje 1 tipo stiklo 1 ml švirkšte su pritvirtinta 27 dydžio plonasiene 1,27 cm adata. Švirkštas turi guminių adatos dangtelį, įdėtą į plastikinį gaubtą, ir guminį kamštį. Po oda švirkščiamo vedolizumabo užpildytas švirkštiklis yra vienadozė, vienkartinė vaistinio preparato vartojimo sistema su mechaniniu būdu veikiančia injekcijos funkcija. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra automatinė adatos apsauga, kuri iššoks ir užsifikuos ant adatos, kai švirkštiklis bus patrauktas nuo injekcijos vietos.

Pakuotę sudaro 1 arba 2 užpildyti švirkštikliai ir sudėtinės pakuotės po 6 (6 pakuotės po 1) užpildytus švirkštikius.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Instrukcijos suleidimui

Išėmę užpildytą švirkštą ar užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo, prieš leisdami palaukite 30 minučių, kad tirpalas pasiektų kambario temperatūrą.

Nepalikite užpildyto švirkšto ar užpildyto švirkštiklio ten, kur yra tiesioginių saulės spindulių.

Negalima užšaldyti. Nenaudokite, jei jis buvo užšaldytas.

Prieš vartojimą apžiūrėkite tirpalą, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Tirpalas turi būti bespalvis arba geltonas. Nenaudokite užpildyto švirkšto ar užpildyto švirkštiklio, kuriame yra matomų dalelių arba jei pakitusi tirpalo spalva.

Kiekvienas užpildytas švirkštas ar užpildytas švirkštiklis yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/14/923/002: 1 užpildytas švirkštas

EU/1/14/923/003: 2 užpildyti švirkštai

EU/1/14/923/004 sudėtinė pakuotė: 6 (6 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/14/923/005: 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/14/923/006: 2 užpildyti švirkštikliai

EU/1/14/923/007 sudėtinė pakuotė: 6 (6 pakuotės po 1) užpildyti švirkštikliai

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. gegužės 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gruodžio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI,
ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŐTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (300 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 300 mg vedolizumabo.
Paruošto tirpalo kiekviename ml yra 60 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbatas 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną tik paruošus ir praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ (300 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
vedolizumabas

Leisti į veną tik paruošus ir praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną tik paruošus ir praskiedus.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

300 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU) – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS (108 mg)
(IŠSKYRUS SUDĖTINES PAKUOTES)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirškšte yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirškštas
2 užpildyti švirškštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ SUDĖTINĖMS PAKUOTĖMS (SU MĖLYNUOJU LANGELIU) (108 mg)
(6 x 1 UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirškšte yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (6 pakuotės po 1) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/004 (6 x 1 užpildyti švirkštai)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO) – UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirškšte yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirškštas

Sudėtinės pakuotės komponentas, negali būti parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/004 (6 x 1 užpildyti švirkštai)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DANGTELIS (UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS) (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškšte
vedolizumabas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S (kaip Takeda logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Entyvio 108 mg injekcija
vedolizumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,68 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU) – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS (108 mg)
(IŠSKYRUS SUDĖTINES PAKUOTES)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštiklis
2 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĒLYNUOJU LANGELIU) (108 mg)
(6 x 1 UŽPILDYTI ŠVIRKŠTIKLIAI)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame šviršktyklyje
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame šviršktyklyje yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 6 (6 pakuotės po 1) užpildyti šviršktykliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštinį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/007 (6 x 1 užpildyti švirkštikliai)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO) – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
vedolizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 108 mg vedolizumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, polisorbitas 80, injekcinis vanduo. **Daugiau** informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštiklis

Sudėtinės pakuotės komponentas, negali būti parduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/923/007 (6 x 1 užpildyti švirkštikliai)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Entyvio 108 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DANGTELIS (UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS) (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
vedolizumabas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharma A/S (kaip Takeda logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Tik vienkartiniam vartojimui.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ (108 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Entyvio 108 mg injekcija
vedolizumabas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,68 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Entyvio 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui vedolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio
3. Kaip vartoti Entyvio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Entyvio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas

Kas yra Entyvio

Entyvio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vedolizumabo. Vedolizumabas priklauso biologinių vaistų grupei, vadinamai monokloniniais antikūnais (MAbs).

Kaip veikia Entyvio

Entyvio veikia, blokuodamas baltųjų kraujo ląstelių paviršiuje esantį baltymą, kuris sukelia uždegimą sergant opinium kolitu, Krono liga ir klubinės žarnos rezervuaro uždegimu. Tai sumažina uždegimą.

Kam vartojamas Entyvio

Entyvio skirtas suaugusiesiems gydyti požymius ir simptomus:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus, aktyvaus opinio kolito,
- vidutinio sunkumo ir sunkios, aktyvios Krono ligos,
- vidutinio sunkumo ar sunkaus, aktyvaus lėtinio klubinės žarnos rezervuaro uždegimo.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra liga, kuri sukelia storosios žarnos uždegimą. Jeigu sergate opinium kolitu, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

Krono liga

Krono liga yra liga, kuri sukelia virškinimo sistemos uždegimą. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

Klubinės žarnos rezervuaro uždegimas

Klubinės žarnos rezervuaro uždegimas yra liga, sukianti rezervuaro, kuris buvo suformuotas operacijos, skirtos gydyti opinį kolitą, metu, gleivinės uždegimą. Jeigu Jums yra klubinės žarnos rezervuaro uždegimas, pirmiausia Jums gali būti skiriama antibiotikų. Jeigu į antibiotikus reaguojate nepakankamai, gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio

Entyvio vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vedolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate aktyvia, sunkia infekcija, tokia kaip TB (tuberkuliozė), kraujo užkrėtimas, sunkus viduriavimas ir vėmimas (gastroenteritas), nervų sistemos infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Entyvio.

Iš karto pasakykite gydytojui arba slaugytojai prieš pradėdami vartoti šį vaistą, gydymo metu, taip pat tarp dozių:

- jeigu Jūsų regėjimas tampa neryškus, prarandate regėjimą arba Jums dvejinasi akyse, sunku kalbėti, jaučiate rankos ar kojos silpnumą, pastebite nueinamo atstumo pokyčius ar sutrinka pusiausvyra, jaučiate nuolatinį tirpimą, sumažėja pojūčiai ar jų netenkate, prarandate atmintį arba esate sumišęs. Visa tai gali būti **sunkios ir galimai mirtinos smegenų būklės, žinomos kaip** progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML) simptomai.
- jeigu Jums yra **infekcija**, ar manote, kad turite infekciją, kurios požymiai yra šaltkrėtis, drebulys, nuolatinis kosulys arba stiprus karščiavimas. Kai kurios infekcijos gali tapti sunkios ir galbūt net pavojingos gyvybei, jeigu bus negydomos.
- jeigu Jums pasireiškia **alerginės reakcijos arba kitos reakcijos į infuziją** požymių, tokių kaip švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, niežulys, patinimas ar galvos svaigimas. Jie gali atsirasti infuzijos metu arba po jos. Daugiau informacijos ieškokite skyrelyje „Infuzija ir alerginės reakcijos“ 4 skyriuje.
- jeigu Jums yra ketinama atlikti bet kokią **vakcinaciją** arba buvote vakcinuotas. Entyvio gali turėti įtakos Jūsų reagavimui į vakcinaciją.
- jeigu Jūs sergate vėžiu, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas turi nuspręsti, ar Jums galima vis dar skirti Entyvio.
- jeigu Jūs nesijaučiate nei kiek geriau, nes kai kuriems pacientams, sergantiems labai aktyvia Krono liga, vedolizumabas gali pradėti veikti po 14 savaičių.

Vaikams ir paaugliams

Entyvio nerekomenduojama vartoti vaikams ar paaugliams (iki 18 metų amžiaus), nes informacijos apie šio vaisto naudojimą šioje amžiaus grupėje trūksta.

Kiti vaistai ir Entyvio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

- Entyvio negalima vartoti kartu su kitais biologiniais vaistais, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą, nes poveikis nėra žinomas.

Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau vartojote:

- natalizumabą (vaistą, skirtą išsėtinei sklerozei gydyti) arba
- rituksimabą (vaistą, skirtą tam tikrų rūšių vėžiui ir reumatoidiniam artritui gydyti).

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Entyvio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Entyvio poveikis nėščioms moterims nėra žinomas. Todėl šio vaisto nerekomenduojama naudoti nėštumo metu. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar gydymo nauda Jums akivaizdžiai yra didesnė už galimą pavojų Jums ir Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, patartina vengti pastoti vartojant Entyvio. Jums reikia naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 4,5 mėnesio po paskutinės gydymo dozės.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį ar ruošiatės žindyti. Entyvio patenka į motinos pieną. Nėra pakankamai duomenų apie tai, kokį poveikį tai gali turėti Jūsų kūdikiui ir pieno gamybai.

Atsižvelgiant į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, turi būti nuspręsta, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Entyvio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti, dirbti su įrankiais ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nedidelis skaičius pacientų, vartojusių Entyvio, jautė galvos svaigimą. Jei jums svaigsta galva, nevairuokite, nedirbkite su įrankiais ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Entyvio

Kiek Entyvio Jūs turite gauti

Gydymas Entyvio yra toks pats sergant opiniu kolitu, Krono liga ir klubinės žarnos rezervuaro uždegimu.

Rekomenduojama dozė yra 300 mg Entyvio, vartojama taip (žr. lentelėje toliau):

Gydymo (infuzijos) numeris	Gydymo (infuzijos) laikas
1 gydymas	0 savaitių
2 gydymas	2 savaitės po 1 gydymo
3 gydymas	6 savaitės po 1 gydymo
Tolesni gydymai	Kas 8 savaites

Jūsų gydytojas gali nuspręsti pakeisti šio gydymo grafiką priklausomai nuo to, kaip Jums veikia Entyvio.

- Jūsų gydytojas ar slaugytoja atliks Jums infuziją į 1 iš Jūsų rankos venų lašelinės (intraveninės infuzijos) būdu per maždaug 30 minučių.
- Atliekant pirmąsias 2 infuzijas, Jūsų gydytojas arba slaugytoja Jus atidžiai stebės infuzijos metu ir maždaug 2 valandas pasibaigus infuzijai. Atliekant visas vėlesnes infuzijas (po pirmųjų 2), Jūs būsite stebimi infuzijos metu ir maždaug 1 valandą pasibaigus infuzijai.

Pamiršus pavartoti arba praleidote Entyvio infuziją

Jei pamiršote arba praleidote Jums paskirtą infuziją, kuo skubiau susitarkite dėl kitos infuzijos.

Nustojus vartoti Entyvio

Nenutraukite Entyvio vartojimo, prieš tai nepasitarus su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

- alerginės reakcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) - kurių požymiai yra: švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, odos niežėjimas, patinimas, pykinimas, skausmas infuzijos vietoje, odos paraudimas, ir
- infekcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) - kurių požymiai gali būti: šaltkrėtis arba drebulys, aukšta temperatūra arba išbėrimas.

Kiti šalutiniai poveikiai

Kaip galima greičiau pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- peršalimas,
- sąnarių skausmas,
- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pneumonija,
- storosios žarnos infekcija, sukelta *Clostridium difficile* bakterijų,
- karščiavimas,
- krūtinės infekcija,
- nuovargis,
- kosulys,
- gripas,
- nugaros skausmas,
- gerklės skausmas,
- sinusų infekcija,
- niežulys / niežtėjimas,
- bėrimas ir paraudimas,
- galūnių skausmas,
- raumenų mėšlungis,
- raumenų silpnumas,
- gerklės infekcija,
- gastroenteritas,
- išangės infekcija,
- išangės skausmas,
- kietos išmatos,
- išpūstas skrandis,
- dujų pasišalinimas,
- aukštas kraujospūdis,
- badymas ar dilgčiojimas,
- rėmuo,
- hemorojus,
- nosies užgulimas,
- egzema,
- naktinis prakaitavimas,
- aknė (spuogai),
- kraujavimas iš tiesiosios žarnos,
- diskomfortas krūtinėje,
- juostinė pūslelinė (*Herpes zoster*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- plaukų folikulų paraudimas ir skausmingumas,
- gerklės ir burnos mieliagrybių sukelta infekcija,
- makšties infekcija,
- miglotas matymas (regėjimo aštrumo sumažėjimas).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- staigi, sunki alerginė reakcija, dėl kurios gali pasireikšti pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas, greitas širdies plakimas, prakaitavimas, kraujo spaudimo sumažėjimas, galvos svaigimas, sąmonės netekimas ir kolapsas (anafilaksinė reakcija ir anafilaksinis šokas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- dusulį sukelianti plaučių liga (intersticinė plaučių liga).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Entyvio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Entyvio leidžiamas gydytojo arba slaugytojo, todėl pacientai neturėtų Entyvio laikyti ar patys jo leistis.

Entyvio skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Neatidarytas flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas ir praskiestas tirpalai: Suvartokite iš karto. Jei to padaryti neįmanoma, paruoštą tirpalą flakone galima laikyti iki 8 valandų 2 °C-8 °C temperatūroje. 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiestą tirpalą galima laikyti iki 12 valandų ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, arba iki 24 valandų šaldytuve (2 °C-8 °C), arba iki 12 valandų kambario temperatūroje ir šaldytuve (2 °C-8 °C) iki iš viso bendrai 24 valandų. Į 24 valandų laikymo laikotarpį galima įtraukti paruošto tirpalo laikymą flakone iki 8 valandų 2 °C-8 °C temperatūroje ir praskiesto tirpalo laikymą infuziniame maišelyje iki 12 valandų 20 °C-25 °C temperatūroje, bet infuzinis maišelis turi būti laikomas šaldytuve (2 °C-8 °C temperatūroje) likusį laiką iki 24 valandų. Iš laiko, kurį galima laikyti tirpalą infuziniame maišelyje, reikia atimti bet kokį laikotarpį, kurį paruoštas tirpalas buvo laikomas flakone.

Negalima užšaldyti.

Pastebėjus bet kokių matomų dalelių arba pakitus skysčio spalvai (tirpalas turi būti skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šviesiai geltonas), šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Entyvio sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra vedolizumabas. Kiekviename flakone yra 300 mg vedolizumabo.
- **Pagalbinės medžiagos** yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, sacharozė, polisorbatas 80.

Entyvio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Entyvio yra balti arba balkšvi milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami stiklo flakone, kuris užkimštas guminiu kamščiu ir apsauginiu plastikiniu dangteliu.
- Kiekvienoje Entyvio pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Šį lapelį galima gauti formatu, tinkamu akliems arba silpnaregiams pacientams, norėdami jį gauti, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Instrukcijos paruošimui ir infuzijai

1. Entyvio tirpalą infuzijai į veną ruoškite aseptinėmis sąlygomis.
2. Pašalinkite nuo flakono nuplėšiamą gaubtelį ir nušluostykite dangtelį tamponu, suvilgytu spirito tirpalu. Naudodami švirkštą su 21-25 dydžio adata, ištirpinkite vedolizumabą 4,8 ml kambario temperatūros (20 °C-25 °C) sterilaus injekcinio vandens.
3. Įkiškite adatą į flakoną pro guminio kamščio centrą ir nukreipkite skysčio čiurkšlę į flakono sienelę, kad būtų išvengta per didelio putojimo.
4. Švelniai pasukite flakoną bent 15 sekundžių. Negalima stipriai kratyti ar vartyti.
5. Praskiestas tirpalas flakone turi pastovėti 20 minučių kambario temperatūroje (20 °C-25 °C), kad milteliai pilnai ištirtų ir nebeliktų putų; flakoną galima pasukti ir patikrinti, ar per šį laiką milteliai ištirpo. Jeigu milteliai ne visiškai ištirpo po 20 minučių, palaikykite dar 10 minučių.
6. Prieš praskiedžiant, reikia apžiūrėti, ar nepakito paruošto tirpalo spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Tirpalas turėtų būti skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šviesiai geltonas ir be matomų dalelių. Paruošto tirpalo negalima vartoti, jei pakitusi jo spalva arba yra pašalinių dalelių.
7. Ištirpinus, švelniai pavartykite flakoną 3 kartus.
8. Naudodami švirkštą su 21-25 dydžio adata, nedelsdami ištraukite 5 ml (300 mg) ištirpinto Entyvio.
9. Suleiskite 5 ml (300 mg) ištirpinto Entyvio į 250 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ir atsargiai sumaišykite infuzijos maišelį (5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo nebūtinai reikia ištraukti iš infuzijos maišelio prieš pridedant Entyvio). Nepridėkite kitų vaistinių preparatų į paruoštą infuzinį tirpalą arba intraveninę infuzijos rinkinį. Sulašinkite infuzijos tirpalą per 30 minučių.

Paruoštą infuzinį tirpalą reikia naudoti kuo greičiau.

	Laikymo sąlygos	
	Šaldytuve (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Paruoštas tirpalas flakone	8 valandos	Laikyti negalima ¹
9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu praskiestas tirpalas	24 valandos ^{2,3}	12 valandų ²

¹ Leidžiama laikyti iki 30 minučių, tirpalui paruošti

² Šis laikotarpis taikomas, jei paruoštas tirpalas yra nedelsiant praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir yra laikomas tik infuziniame maišelyje. Iš laiko, kurį galima laikyti tirpalą infuziniame maišelyje, reikia atimti bet kokį laikotarpį, kurį paruoštas tirpalas buvo laikomas flakone.

³ Į šį laikotarpį galima įtraukti iki 12 valandų 20 °C-25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti. Negalima laikyti jokios nesuvartotos paruošto tirpalo ar infuzinio tirpalo dalies kartotinei infuzijai.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte vedolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio
3. Kaip vartoti Entyvio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Entyvio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas

Kas yra Entyvio

Entyvio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vedolizumabo. Vedolizumabas priklauso biologinių vaistų grupei, vadinamai monokloniniais antikūnais (MAbs).

Kaip veikia Entyvio

Entyvio veikia, blokuodamas baltųjų kraujo ląstelių paviršiuje esantį baltymą, kuris sukelia uždegimą sergant opinio kolitu ir Krono liga. Tai sumažina uždegimą.

Kam vartojamas Entyvio

Entyvio skirtas suaugusiesiems gydyti požymius ir simptomus:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus, aktyvaus opinio kolito,
- vidutinio sunkumo ir sunkios, aktyvios Krono ligos.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra liga, kuri sukelia storosios žarnos uždegimą. Jeigu sergate opinio kolitu, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

Krono liga

Krono liga yra liga, kuri sukelia virškinimo sistemos uždegimą. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio

Entyvio vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vedolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate aktyvia, sunkia infekcija, tokia kaip TB (tuberkuliozė), kraujo užkrėtimas, sunkus viduriavimas ir vėmimas (gastroenteritas), nervų sistemos infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Entyvio.

Iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai prieš pradėdami vartoti šį vaistą, gydymo metu, taip pat tarp dozių:

- jeigu Jūsų regėjimas tampa neryškus, prarandate regėjimą arba Jums dvejinasi akyse, sunku kalbėti, jaučiate rankos ar kojos silpnumą, pastebite nueinamo atstumo pokyčius ar sutrinka pusiausvyrą, jaučiate nuolatinį tirpimą, sumažėja pojūčiai ar jų netenkate, prarandate atmintį arba esate sumišęs. Visa tai gali būti **sunkios ir galimai mirtinos smegenų būklės, žinomos kaip** progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (**PML**) simptomai.
- jeigu Jums yra **infekcija**, ar manote, kad turite infekciją, kurios požymiai yra šaltkrėtis, drebulys, nuolatinis kosulys arba stiprus karščiavimas. Kai kurios infekcijos gali tapti sunkios ir galbūt net pavojingos gyvybei, jeigu bus neįgydomos.
- jeigu Jums pasireiškia **alerginės reakcijos** požymių, tokių kaip švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, niežulys, patinimas ar galvos svaigimas. Daugiau informacijos ieškokite skyrelyje „Infuzija ir alerginės reakcijos“ 4 skyriuje.
- jeigu Jums yra ketinama atlikti bet kokią **vakcinaciją** arba buvote vakcinuotas. Entyvio gali turėti įtakos Jūsų reagavimui į vakcinaciją.
- jeigu Jūs sergate vėžiu, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas turi nuspręsti, ar Jums galima vis dar skirti Entyvio.
- jeigu Jūs nesijaučiate nei kiek geriau, nes kai kuriems pacientams, sergantiems labai aktyvia Krono liga, vedolizumabas gali pradėti veikti po 14 savaičių.

Vaikams ir paaugliams

Entyvio nerekomenduojama vartoti vaikams ar paaugliams (iki 18 metų amžiaus), nes informacijos apie šio vaisto naudojimą šioje amžiaus grupėje trūksta.

Kiti vaistai ir Entyvio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

- Entyvio negalima vartoti kartu su kitais biologiniais vaistais, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą, nes poveikis nėra žinomas.

Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau vartojote:

- natalizumabą (vaistą, skirtą išsėtinei sklerozei gydyti) arba
- rituksimabą (vaistą, skirtą tam tikrų rūšių vėžiui ir reumatoidiniam artritui gydyti).

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Entyvio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Entyvio poveikis nėščioms moterims nėra žinomas. Todėl šio vaisto nerekomenduojama naudoti nėštumo metu. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar gydymo nauda Jums akivaizdžiai yra didesnė už galimą pavojų Jums ir Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, patartina vengti pastoti vartojant Entyvio. Jums reikia naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 4,5 mėnesio po paskutinės gydymo dozės.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį ar ruošiatės žindyti. Entyvio patenka į motinos pieną. Nėra pakankamai duomenų apie tai, kokį poveikį tai gali turėti Jūsų kūdikiui ir pieno gamybai. Atsižvelgiant į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, turi būti nuspręsta, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Entyvio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti, dirbti su įrankiais ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nedidelis skaičius pacientų, vartojusių Entyvio, jautė galvos svaigimą. Jei jums svaigsta galva, nevairuokite, nedirbkite su įrankiais ir nevaldykite mechanizmų.

Entyvio 108 mg injekcinio tirpalo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Entyvio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūs ar Jūsų globėjas būsite apmokyti, kaip suleisti Entyvio po oda (injekcija po oda).

Kiek Entyvio Jūs turite gauti

Gydymas Entyvio yra toks pats sergant opiniu kolitu ir Krono liga.

Rekomenduojama dozė yra 108 mg Entyvio, vartojama injekcijos po oda būdu kas 2 savaites.

- Gydymo pradžioje gydytojas suleis pradines Entyvio dozes į Jūsų rankos veną lašelinės (intraveninės infuzijos) būdu per maždaug 30 minučių.
- Po mažiausiai 2 infuzijų į veną Entyvio galite pradėti vartoti injekciją po oda. Pirmoji injekcija po oda atliekama kitos planinės intraveninės infuzijos laiku, o po to kas 2 savaites.

Entyvio injekcijos

Injekcijas po oda galite atlikti patys arba globėjas, apmokius, kaip tai padaryti. Instrukcijos pateikiamos šio lapelio pabaigoje.

Pamiršus pavartoti arba praleidote Entyvio injekciją

Jei pamiršote arba praleidote dozę, kiek galima greičiau suleiskite kitą dozę ir paskui tai darykite kas 2 savaites nuo šio laiko.

Nustojus vartoti Entyvio

Nenutraukite Entyvio vartojimo, prieš tai nepasitarus su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

- alerginės reakcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) - kurių požymiai gali būti: švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, odos niežėjimas, patinimas, pykinimas, skausmas infuzijos vietoje, odos paraudimas, ir
- infekcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) - kurių požymiai gali būti: šaltkrėtis arba drebulys, aukšta temperatūra arba bėrimas.

Kiti šalutiniai poveikiai

Kaip galima greičiau pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- peršalimas,
- sąnarių skausmas,
- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pneumonija,
- storosios žarnos infekcija, sukelta *Clostridium difficile* bakterijų,
- karščiavimas,
- krūtinės infekcija,
- nuovargis,
- kosulys,
- gripas,
- nugaros skausmas,
- gerklės skausmas,
- sinusų infekcija,
- niežulys / niežtėjimas,
- bėrimas ir paraudimas,
- galūnių skausmas,
- raumenų mėšlungis,
- raumenų silpnumas,
- gerklės infekcija,
- gastroenteritas,
- išangės infekcija,
- išangės skausmas,
- kietos išmatos,
- išpūstas skrandis,
- dujų pasišalinimas,
- aukštas kraujospūdis,
- badymas ar dilgčiojimas,
- rėmuo,
- hemorojus,
- nosies užgulimas,
- egzema,
- naktinis prakaitavimas,
- aknė (spuogai),
- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ir niežėjimą),
- juostinė pūslelinė (*Herpes zoster*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- plaukų folikulų paraudimas ir skausmingumas,
- gerklės ir burnos mieliagrybių sukelta infekcija,
- makšties infekcija,
- miglotas matymas (regėjimo aštrumo sumažėjimas).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- staigi, sunki alerginė reakcija, dėl kurios gali pasireikšti pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas, greitas širdies plakimas, prakaitavimas, kraujo spaudimo sumažėjimas, galvos svaigimas, sąmonės netekimas ir kolapsas (anafilaksinė reakcija ir anafilaksinis šokas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- dusulį sukiantį plaučių ligą (intersticinė plaučių liga).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Entyvio

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Entyvio skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Užpildytą (-us) švirkštą (-us) laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Prireikus vieną užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti apsaugotą nuo šviesos kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 7 parų. Užpildyto švirkšto naudoti negalima, jeigu jis buvo laikomas išimtas iš šaldytuvo ilgiau nei 7 paras.
- Negalima užšaldyti. Nepalikti vietoje, veikiamoje tiesioginių saulės spindulių.
- Prieš vartojimą pastebėjus bet kokių matomų dalelių arba pakitus skysčio spalvai (turi būti bespalvis arba geltonas), šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Entyvio sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra vedolizumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 108 mg vedolizumabo.
- **Pagalbinės medžiagos** yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, sacharozė, polisorbitas 80 ir injekcinis vanduo.

Entyvio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Entyvio yra bespalvis arba geltonas tirpalas, tiekiamas stikliniame užpildytame švirkšte su adatos apsauga, kuri, užbaigus injekciją, yra aktyvuojama, kad išsiplėstų ir apgaubtų adatą. Švirkštas turi guminį adatos dangtelį, įdėtą į plastikinį gaubtą, ir guminį kamštį.
- Entyvio yra tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra 1 arba 2 užpildyti švirkštai, ir sudėtinėse pakuotėse po 6 (6 x 1) užpildytus švirkštus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Šį lapelį galima gauti formatu, tinkamu akliems arba silpnaregiams pacientams, norėdami jį gauti, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

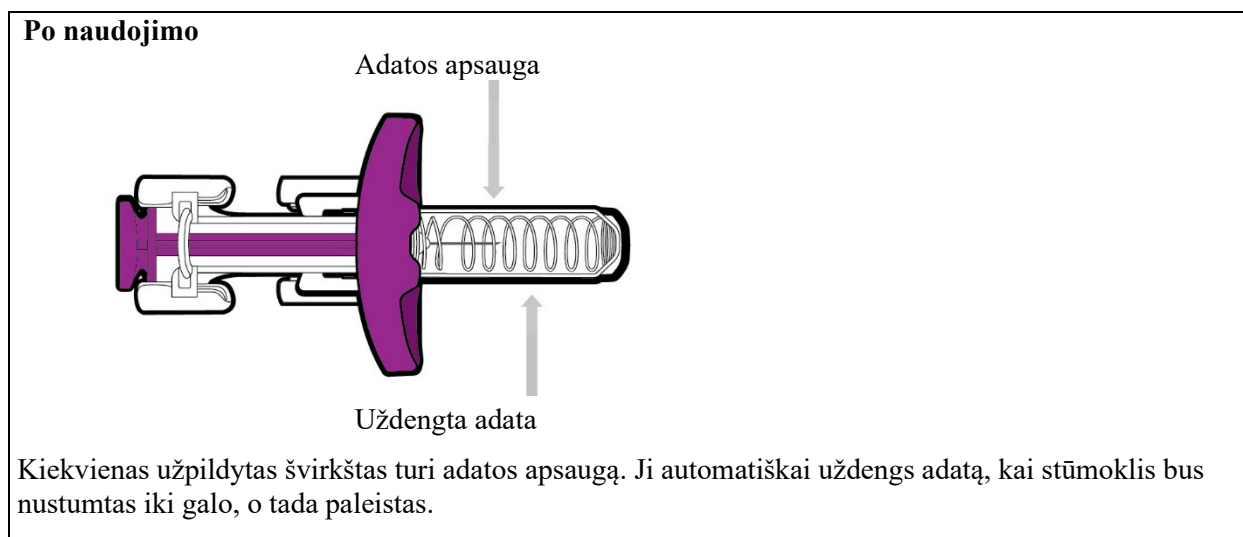
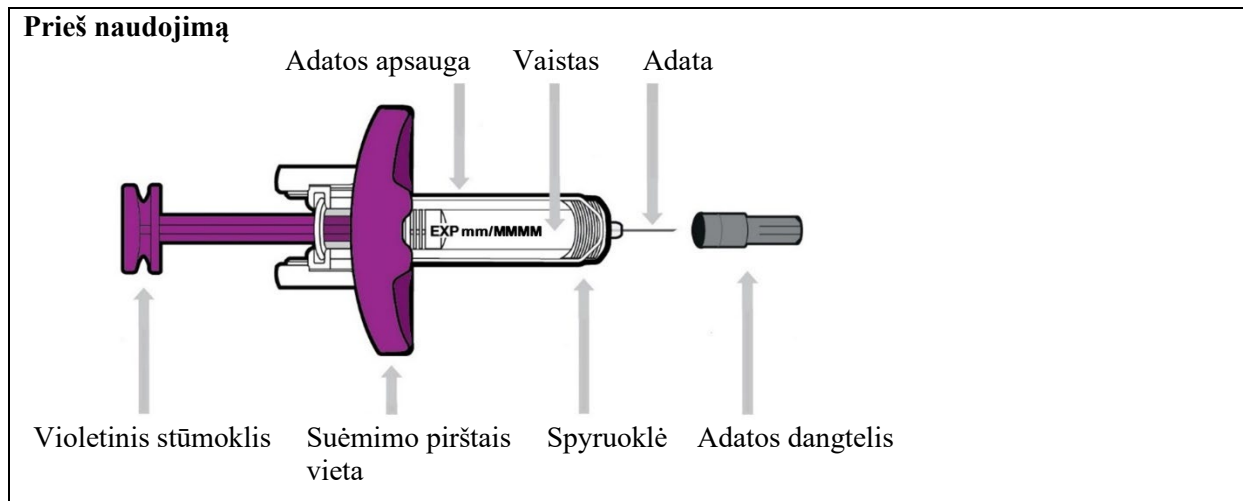
Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vartojimo instrukcijos

Perskaitykite ir vykdykite šias instrukcijas prieš injekciją. Jūsų gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas turi parodyti Jums, kaip naudoti Entyvio užpildytą švirkštą prieš Jums jį pirmą kartą naudojant.

Jūsų vienadozis Entyvio užpildytas švirkštas



1) Injekcijai reikalingas priemonės pasidėkite ant švaraus, plokščio paviršiaus

- Išimkite dėžutę su užpildytu švirkštu iš šaldytuvo.
 - Jei atidarote dėžutę pirmą kartą, patikrinkite, ar ji tinkamai uždaryta. **Nenaudokite** užpildyto (-ų) švirkšto (-ų), jei kuris nors iš kartono dėžutės apsauginių įtaisų yra pažeistas arba jo trūksta.
 - Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP) ant dėžutės. **Nenaudokite**, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
 - Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš dėžutės. Dėžutėje likusius užpildytus švirkštus laikykite šaldytuve.
- Palaukite **30 minučių**, kad užpildytas švirkštas pasiektų kambario temperatūrą.
 - **Nešildykite** užpildyto švirkšto jokia kitu būdu.
 - **Nepalikite** jo vietoje, veikiamoje tiesioginių saulės spindulių.

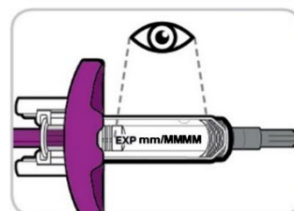
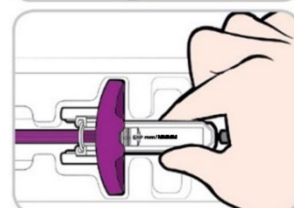
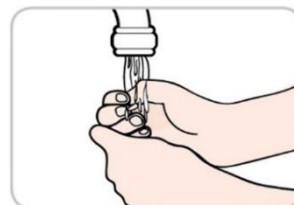
Palaukite 30 minučių



- **Neišimkite** užpildyto švirkšto iš jo įdėklo, kol nebūsité pasiruošę injekcijai.
- Jums taip pat reikės:
 - alkoholiu suvilgytos servetėlės;
 - vatos gumulėlio arba marlės tampono;
 - aštrių atliekų talpyklės.

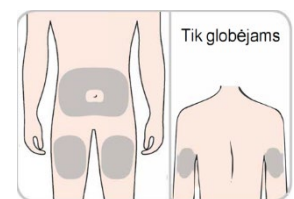
2) Atidarykite pakuotę ir patikrinkite užpildytą švirkštą

- Nusiplaukite rankas
- Atlupkite įdėklo popierinį dangtelį ir išimkite užpildytą švirkštą, laikydami už korpuso.
 - **Nelieskite ir nekelkite** paėmę už violetinio stūmoklio.
 - **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebūsité pasiruošę injekcijai.
- Patikrinkite, ar užpildytas švirkštas nepažeistas.
 - **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei bet kuri jo dalis pažeista.
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkšto.
 - **Nenaudokite**, jeigu ant užpildyto švirkšto nurodytas tinkamumo laikas pasibaigęs.
- Apžiūrėkite vaistą. Jis turi būti bespalvis arba geltonas.
 - **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei vaistas yra drumstas arba jame yra dalelių.
- Švirkšte galite matyti oro burbuliukų. Tai normalu.
 - **Nemėginkite** šalinti oro burbuliukų iš užpildyto švirkšto.
 - **Nekratykite**.



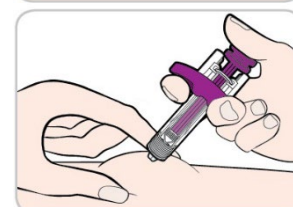
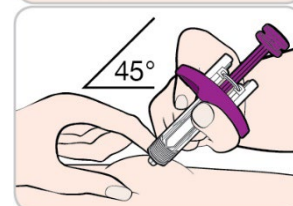
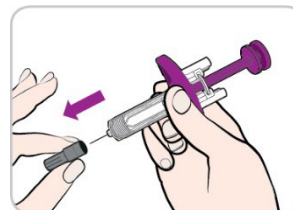
3) Paruoškite injekcijos vietą

- **Pasirinkite 1 iš toliau nurodytų injekcijos vietų** ant savo atidengtos odos.
 - Šlaunies priekinė dalis arba
 - Pilvo sritis (pilvas), išskyrus plotą, esantį 5 cm spinduliu nuo bambos, arba
 - Žasto nugarinė dalis (tik tuo atveju, jei injekciją atlieką globėjams).
- Kiekvienai injekcijai pasirinkite naują injekcijos vietą arba skirtingą tašką toje pačioje injekcijos vietoje.
 - **Neleiskite** į apgamus, randus, mėlynes, ar į jautrios, sukietėjusios, paraudusios ar pažeistos odos plotus.
- Nuvalykite pasirinktą vietą alkoholiu suvilgyta servetėle. Leiskite odai išdžiūti.
 - Iki injekcijos daugiau **nelieskite** šios vietos.



4) Suleiskite Entyvio

- Tiesiai traukdami nuimkite adatos dangtelį.
 - **Nelieskite** ir netraukite violetinio stūmoklio.
 - Ant adatos galiuko galite matyti skysčio lašą. Tai normalu.
 - **Nelieskite** ar vėl neuždenkite adatos.
 - **Nenaudokite** numesto užpildyto švirkšto.
 - **Nenaudokite** užpildyto švirkšto su sulinkusia ar sulūžusia adata.
- Išmeskite dangtelį.
- 1 ranka laikykite užpildytą švirkštą, o kita ranką suimkite odą aplink injekcijos vietą.
 - Suimtą odą laikykite iki injekcijos pabaigos.
- Įdurkite adatą apie **45 laipsnių** kampu į suimtą odą.
- **Stumkite žemyn stūmoklį, kol jis leisis stumiamas**, kol bus suleistas visas vaistas.
 - Stūmoklį laikykite nuspaudę ir ištraukite adatą iš odos.
- **Nuimkite nykštį nuo stūmoklio**, kad adatos apsauga galėtų uždengti adatą.
- Injekcijos vietoje galite pamatyti nedidelį kraujo kiekį. Jei taip atsitiks, prispauskite prie odos vatos gumuliuką ar marlės tamponą.



5) Išmeskite naudotas priemones

- Iškart po naudojimo, panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite į nepraduriamą talpyklę, pvz., aštrių atliekų talpyklę.
 - Aštrias atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.
- Likusias priemones galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.



Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Entyvio 108 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje vedolizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio
3. Kaip vartoti Entyvio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Entyvio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Entyvio ir kam jis vartojamas

Kas yra Entyvio

Entyvio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vedolizumabo. Vedolizumabas priklauso biologinių vaistų grupei, vadinamai monokloniniais antikūnais (MAbs).

Kaip veikia Entyvio

Entyvio veikia, blokuodamas baltųjų kraujo ląstelių paviršiuje esantį baltymą, kuris sukelia uždegimą sergant opinium kolitu ir Krono liga. Tai sumažina uždegimą.

Kam vartojamas Entyvio

Entyvio skirtas suaugusiesiems gydyti požymius ir simptomus:

- vidutinio sunkumo ir sunkaus, aktyvaus opinio kolito,
- vidutinio sunkumo ir sunkios, aktyvios Krono ligos.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra liga, kuri sukelia storosios žarnos uždegimą. Jeigu sergate opinium kolitu, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

Krono liga

Krono liga yra liga, kuri sukelia virškinimo sistemos uždegimą. Jeigu sergate Krono liga, pirmiausia Jums bus skiriami kiti vaistai. Jeigu į šiuos vaistus reaguojate nepakankamai arba negalite toleruoti šių vaistų, Jūsų gydytojas gali paskirti Jums Entyvio, kad sumažintų Jūsų ligos simptomus ir požymius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Entyvio

Entyvio vartoti negalima

- jeigu esate alergiškas vedolizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate aktyvia, sunkia infekcija, tokia kaip TB (tuberkuliozė), kraujo užkrėtimas, sunkus viduriavimas ir vėmimas (gastroenteritas), nervų sistemos infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Entyvio.

Iš karto pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai prieš pradėdami vartoti šį vaistą, gydymo metu, taip pat tarp dozių:

- jeigu Jūsų regėjimas tampa neryškus, prarandate regėjimą arba Jums dvejinasi akyse, sunku kalbėti, jaučiate rankos ar kojos silpnumą, pastebite nueinamo atstumo pokyčius ar sutrinka pusiausvyrą, jaučiate nuolatinį tirpimą, sumažėja pojūčiai ar jų netenkate, prarandate atmintį arba esate sumišęs. Visa tai gali būti **sunkios ir galimai mirtinos smegenų būklės, žinomos kaip** progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (**PML**) simptomai.
- jeigu Jums yra **infekcija**, ar manote, kad turite infekciją, kurios požymiai yra šaltkrėtis, drebulys, nuolatinis kosulys arba stiprus karščiavimas. Kai kurios infekcijos gali tapti sunkios ir galbūt net pavojingos gyvybei, jeigu bus negydomos.
- jeigu Jums pasireiškia **alerginės reakcijos** požymių, tokių kaip švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, niežulys, patinimas ar galvos svaigimas. Daugiau informacijos ieškokite skyrelyje „Infuzija ir alerginės reakcijos“ 4 skyriuje.
- jeigu Jums yra ketinama atlikti bet kokią **vakcinaciją** arba buvote vakcinuotas. Entyvio gali turėti įtakos Jūsų reagavimui į vakcinaciją.
- jeigu Jūs sergate vėžiu, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas turi nuspręsti, ar Jums galima vis dar skirti Entyvio.
- jeigu Jūs nesijaučiate nei kiek geriau, nes kai kuriems pacientams, sergantiems labai aktyvia Krono liga, vedolizumabas gali pradėti veikti po 14 savaičių.

Vaikams ir paaugliams

Entyvio nerekomenduojama vartoti vaikams ar paaugliams (iki 18 metų amžiaus), nes informacijos apie šio vaisto naudojimą šioje amžiaus grupėje trūksta.

Kiti vaistai ir Entyvio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

- Entyvio negalima vartoti kartu su kitais biologiniais vaistais, kurie slopina Jūsų imuninę sistemą, nes poveikis nėra žinomas.

Pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau vartojote:

- natalizumabą (vaistą, skirtą išsėtinei sklerozei gydyti) arba
- rituksimabą (vaistą, skirtą tam tikrų rūšių vėžiui ir reumatoidiniam artritui gydyti).

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums galima vartoti Entyvio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Entyvio poveikis nėščioms moterims nėra žinomas. Todėl šio vaisto nerekomenduojama naudoti nėštumo metu. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar gydymo nauda Jums akivaizdžiai yra didesnė už galimą pavojų Jums ir Jūsų kūdikiui.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, patartina vengti pastoti vartojant Entyvio. Jums reikia naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir mažiausiai 4,5 mėnesio po paskutinės gydymo dozės.

Žindymas

Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį ar ruošiatės žindyti. Entyvio patenka į motinos pieną. Nėra pakankamai duomenų apie tai, kokį poveikį tai gali turėti Jūsų kūdikiui ir pieno gamybai.

Atsižvelgiant į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, turi būti nuspręsta, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Entyvio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti, dirbti su įrankiais ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nedidelis skaičius pacientų, vartojusių Entyvio, jautė galvos svaigimą. Jei jums svaigsta galva, nevairuokite, nedirbkite su įrankiais ir nevaldykite mechanizmų.

Entyvio 108 mg injekcinio tirpalo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Entyvio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūs ar Jūsų globėjas būsite apmokyti, kaip suleisti Entyvio po oda (injekcija po oda).

Kiek Entyvio Jūs turite gauti

Gydymas Entyvio yra toks pats sergant opiniu kolitu ir Krono liga.

Rekomenduojama dozė yra 108 mg Entyvio, vartojama injekcijos po oda būdu kas 2 savaites.

- Gydymo pradžioje gydytojas suleis pradines Entyvio dozes į Jūsų rankos veną lašelinės (intraveninės infuzijos) būdu per maždaug 30 minučių.
- Po mažiausiai 2 infuzijų į veną Entyvio galite pradėti vartoti injekciją po oda. Pirmoji injekcija po oda atliekama kitos planinės intraveninės infuzijos laiku, o po to kas 2 savaites.

Entyvio injekcijos

Injekcijas po oda galite atlikti patys arba globėjas, apmokius, kaip tai padaryti. Instrukcijos pateikiamos šio lapelio pabaigoje.

Pamiršus pavartoti arba praleidote Entyvio injekciją

Jei pamiršote arba praleidote dozę, kiek galima greičiau suleiskite kitą dozę ir paskui tai darykite kas 2 savaites nuo šio laiko.

Nustojus vartoti Entyvio

Nenutraukite Entyvio vartojimo, prieš tai nepasitarus su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:

- alerginės reakcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), kurių požymiai gali būti: švokštimas ar pasunkėjęs kvėpavimas, dilgėlinė, odos niežėjimas, patinimas, pykinimas, skausmas infuzijos vietoje, odos paraudimas,
- infekcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų), kurių požymiai gali būti: šaltkrėtis arba drebulys, aukšta temperatūra arba bėrimas.

Kiti šalutiniai poveikiai

Kaip galima greičiau pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurią iš toliau nurodytų simptomų:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- peršalimas,
- sąnarių skausmas,
- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pneumonija,
- storosios žarnos infekcija, sukelta *Clostridium difficile* bakterijų,
- karščiavimas,
- krūtinės infekcija,
- nuovargis,
- kosulys,
- gripas,
- nugaros skausmas,
- gerklės skausmas,
- sinusų infekcija,
- niežulys / niežtėjimas,
- bėrimas ir paraudimas,
- galūnių skausmas,
- raumenų mėšlungis,
- raumenų silpnumas,
- gerklės infekcija,
- gastroenteritas,
- išangės infekcija,
- išangės skausmas,
- kietos išmatos,
- išpūstas skrandis,
- dujų pasišalinimas,
- aukštas kraujospūdis,
- bėdymas ar dilgčiojimas,
- rėmuo,
- hemorojus,
- nosies užgulimas,
- egzema,
- naktinis prakaitavimas,
- aknė (spuogai),
- injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, patinimą, paraudimą ir niežėjimą),
- juostinė pūslelinė (*Herpes zoster*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- plaukų folikulų paraudimas ir skausmingumas,
- gerklės ir burnos mieliagrybių sukelta infekcija,
- makšties infekcija,
- miglotas matymas (regėjimo aštrumo sumažėjimas).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- staigi, sunki alerginė reakcija, dėl kurios gali pasireikšti pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas, greitas širdies plakimas, prakaitavimas, kraujo spaudimo sumažėjimas, galvos svaigimas, sąmonės netekimas ir kolapsas (anafilaksinė reakcija ir anafilaksinis šokas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- dusulį sukiantį plaučių ligą (intersticinė plaučių liga).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Entyvio

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Entyvio skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Užpildytą (-us) švirkštiklį (-ius) laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Prireikus vieną užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti apsaugotą nuo šviesos kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 7 parų. Užpildyto švirkštiklio naudoti negalima, jeigu jis buvo laikomas išimtas iš šaldytuvo ilgiau nei 7 paras.
- Negalima užšaldyti. Nepalikti vietoje, veikiamoje tiesioginių saulės spindulių.
- Prieš vartojimą pastebėjus bet kokių matomų dalelių arba pakitus skysčio spalvai (turi būti bespalvis arba geltonas), šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Entyvio sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra vedolizumabas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 108 mg vedolizumabo.
- **Pagalbinės medžiagos** yra citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, sacharozė, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo.

Entyvio išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Entyvio yra bespalvis arba geltonas tirpalas, tiekiamas stikliniame užpildytame švirkštiklyje, kuriame įtaisyta automatinė adatos apsauga, kuri iššoks ir užsifiksuos ant adatos, kai švirkštiklis bus patrauktas nuo injekcijos vietos.
- Entyvio yra tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra 1 arba 2 užpildyti švirkštikliai, ir sudėtinėse pakuotėse po 6 (6 x 1) užpildytus švirkštiklius. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такедa 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Šį lapelį galima gauti formatu, tinkamu akliems arba silpnaregiams pacientams, norėdami jį gauti, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

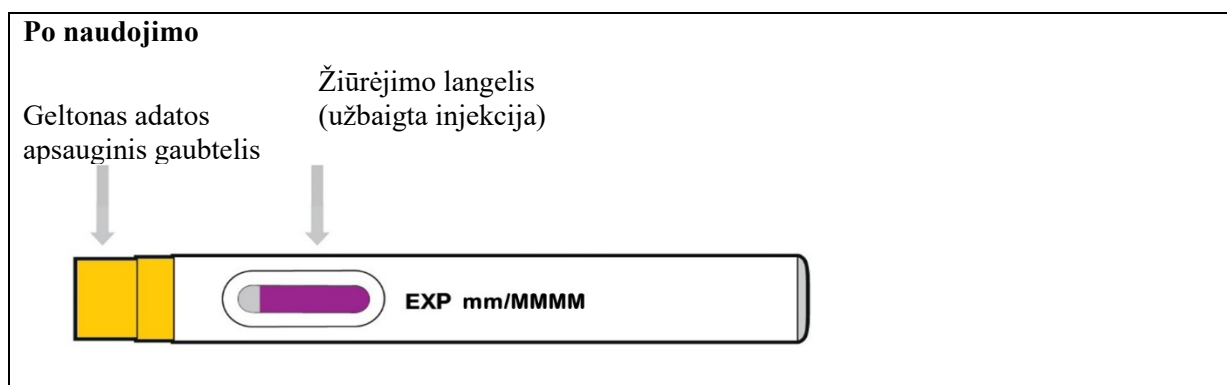
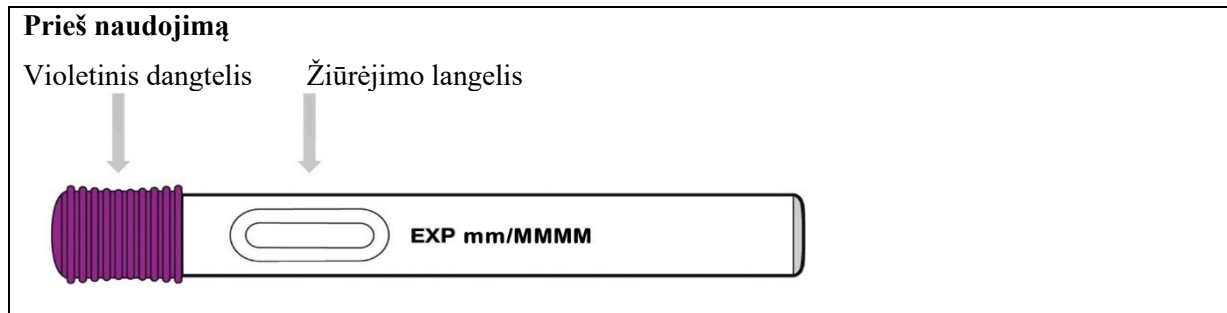
Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vartojimo instrukcijos

Perskaitykite ir vykdykite šias instrukcijas prieš injekciją. Jūsų gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas turi parodyti Jums, kaip naudoti Entyvio užpildytą švirkštiklį prieš Jums jį pirmą kartą naudojant.

Jūsų vienadozis Entyvio užpildytas švirkštiklis



1) Injekcijai reikalingas priemonės pasidėkite ant švaraus, plokščio paviršiaus

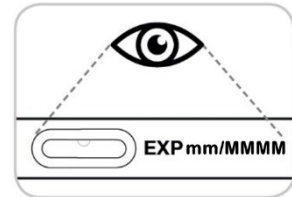
- Išimkite dėžutę su užpildytu švirkštikliu iš šaldytuvo.
 - Jei atidarote dėžutę pirmą kartą, patikrinkite, ar ji tinkamai uždaryta. **Nenaudokite** užpildyto (-ų) švirkštiklio (-ių), jei kuris nors iš kartono dėžutės apsauginių įtaisų yra pažeistas arba jo trūksta.
 - Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP) ant dėžutės. **Nenaudokite**, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.
 - Išimkite vieną užpildytą švirkštiklį iš dėžutės. Dėžutėje likusius užpildytus švirkštiklius laikykite šaldytuve.
- Palaukite **30 minučių**, kad užpildytas švirkštiklis pasiektų kambario temperatūrą.
 - **Nešildykite** užpildyto švirkštiklio jokia kitu būdu.
 - **Nepalikite** jo vietoje, veikiamoje tiesioginių saulės spindulių.
 - **Neišimkite** užpildyto švirkštiklio iš jo įdėklo, kol nebūsime pasiruošę injekcijai.
- Jums taip pat reikės:
 - alkoholiu suvilgytos servetėlės;
 - vatos gumulėlio arba marlės tampono;
 - aštrių atliekų talpyklės.

Palaukite 30 minučių



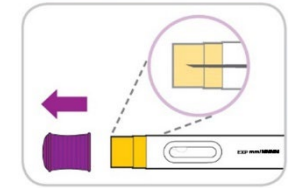
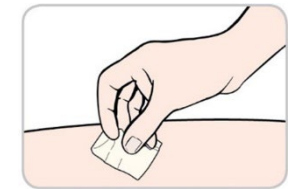
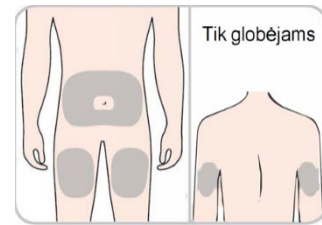
2) Atidarykite pakuotę ir patikrinkite užpildytą švirkštiklį

- Nusiplaukite rankas
- Atlupkite įdėklo popierinį dangtelį ir išimkite užpildytą švirkštiklį.
- Patikrinkite, ar užpildytas švirkštiklis nepažeistas.
 - **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei bet kuri jo dalis pažeista.
- Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkštiklio.
 - **Nenaudokite**, jeigu nurodytas ant užpildyto švirkštiklio tinkamumo laikas pasibaigęs.
 - Apžiūrėkite vaistą. Jis turi būti bespalvis arba geltonas.
 - **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jei vaistas yra drumstas arba jame yra dalelių.
- Švirkštiklyje galite matyti oro burbuliukų. Tai normalu.
 - **Nekratykite.**



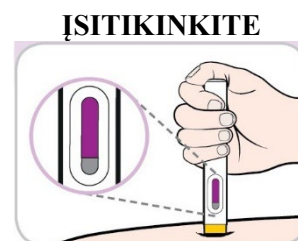
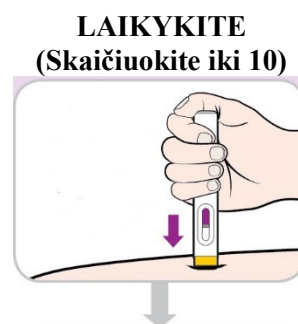
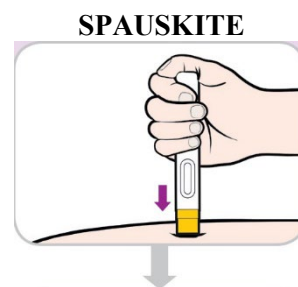
3) Paruoškite injekcijos vietą

- **Pasirinkite 1 iš toliau nurodytų injekcijos vietų** ant savo atidengtos odos.
- Šlaunies priekinė dalis arba
- Pilvo sritis (pilvas), išskyrus plotą, esantį 5 cm spinduliu nuo bambos, arba
- Žasto nugarinė dalis (tik tuo atveju, jei injekciją atlieką globėjams).
- Kiekvienai injekcijai pasirinkite naują injekcijos vietą arba skirtingą tašką toje pačioje injekcijos vietoje.
- **Neleiskite** į apgamus, randus, mėlynes, ar į jautrios, sukietėjusios, paraudusios ar pažeistos odos plotus.
- Nuvalykite pasirinktą vietą alkoholiu suvilgyta servetėle. Leiskite odai išdžiūti.
- Iki injekcijos daugiau **nelieskite** šios vietos.
- Tiesiai traukdami nuimkite violetinį dangtelį ir išmeskite jį.
- **Nedėkite** arba nespauskite nykščiu, pirštais ar ranka ant geltono adatos apsauginio gaubtelio.
- **Neuždenkite** pakartotinai užpildyto švirkštiklio.
- **Nenaudokite** numesto užpildyto švirkštiklio.



4) Suleiskite Entyvio

- Laikykite užpildytą švirkštiklį taip, kad matytumėte žiūrėjimo langelį.
- Priglauskite užpildytą švirkštiklį **90 laipsnių** kampu prie injekcijos vietos.
 - Įsitikinkite, kad **geltonas galas yra nukreiptas į injekcijos vietą.**
 - **Nespauskite**, kol nebūssite pasiruošę injekcijai.
- **Spauskite užpildytą švirkštiklį žemyn, kol jis leisis spaudžiamas**, kad būtų pradėta injekcija.
- **Laikykite ir skaičiuokite iki 10**, tolygiai spausdami žemyn. Taip bus suleistas visas vaistas.
 - Galite išgirsti 2 spragtelėjimus, vieną injekcijos pradžioje, o kitą arti jos pabaigos.
- **Įsitikinkite, kad žiūrėjimo langelis užsipildęs violetine spalva**, prieš nustodami spausti.
 - Langelyje matysite nedidelį kiekį pilkos spalvos. Tai normalu.
- Pakelkite užpildytą švirkštiklį nuo injekcijos vietos.
 - Geltonas apsauginis adatos dangtelis iššoks ir apgaubs adatą.
 - Jei žiūrėjimo langelis pilnai neužsipildė, paskambinkite savo gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui. Gali būti, kad negavote visos vaisto dozės.
- Injekcijos vietoje galite pamatyti nedidelį kraujo kiekį. Jei taip atsitiks, prispauskite prie odos vatos gumuliuką ar marlės tamponą.



5) Išmeskite naudotas priemones

- Iškart po naudojimo, panaudotą užpildytą švirkštiklį išmeskite į nepraduriamą talpyklę, pvz., aštrių atliekų talpyklę.
 - Aštrias atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.
- Likusias priemones galima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis.

