

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 300 mg vedolizumaba (*vedolizumab*).

Pēc sagatavošanas viens ml satur 60 mg vedolizumaba.

Vedolizumabs ir humanizēta IgG₁ klases monoklonālā antivielā, kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs Entyvio 300 mg flakons satur 3,31 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz pelēkbalts liofilizēta pulvera gabals vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Čūlainais kolīts

Entyvio ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz un smagu aktīvu čūlaino kolītu, kuriem ārstēšana ar standarta terapiju vai audzēja nekrozes faktora alfa (TNF α – *tumour necrosis factor-alpha*) antagonistu nav izraisījusi pietiekamu atbildes reakciju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai pacienti to nav panesuši.

Krona slimība

Entyvio ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību, kuriem ārstēšana ar standarta terapiju vai audzēja nekrozes faktora alfa (TNF α) antagonistu nav izraisījusi pietiekamu atbildes reakciju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai pacienti to nav panesuši.

Paučīts

Entyvio ir paredzēts pieaugušu pacientu ar vidēji smagu vai smagu aktīvu hronisku paučītu ārstēšanai, kuriem ir veikta proktokolektomija un līkumainās zarnas maisa anāla anastomoze čūlainā kolīta ārstēšanai un kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz antibiotiku terapiju vai tā ir izzudusi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi čūlainā kolīta, Krona slimības vai paučīta diagnostikā un ārstēšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jāizsniedz lietošanas instrukcija.

Devas

Čūlainais kolīts

Ieteicamā intravenoza vedolizumaba lietošanas shēma ir 300 mg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Ja pacientiem ar čūlaino kolītu līdz 10. nedēļai nenovēro terapeitisku ieguvumu, terapija jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, kuriem novēro atbildes reakcijas pavājināšanos, var palīdzēt intravenoza vedolizumaba lietošanas biežuma palielināšana līdz 300 mg vienu reizi 4 nedēļās.

Pacientiem, kuriem novēro atbildes reakciju uz vedolizumabu, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt un/vai pārtraukt atbilstoši standarta praksei.

Ārstēšanas atsākšana

Ja ārstēšana ar intravenozu vedolizumabu ir pārtraukta un nepieciešams to atsākt, jāapsver zāļu lietošanu vienu reizi 4 nedēļās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ārstēšanas pārtraukumi bija līdz 1 gadu ilgi. Atsākot ārstēšanu ar vedolizumabu, efektivitāte tika sasniegta bez acīmredzamas nevēlamo blakusparādību vai ar infūziju saistīto reakciju palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Krona slimība

Ieteicamā intravenoza vedolizumaba lietošanas shēma ir 300 mg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pacientiem ar Krona slimību, kuriem nenovēro atbildes reakciju, var palīdzēt intravenoza vedolizumaba devas lietošana 10. nedēļā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem novēro atbildes reakciju, no 14. nedēļas ārstēšanu jāturpina vienu reizi 8 nedēļās. Ja pacientiem ar Krona slimību līdz 14. nedēļai nenovēro terapeitisku ieguvumu, terapija jāpārtrauc (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, kuriem novēro atbildes reakcijas pavājināšanos, var palīdzēt intravenoza vedolizumaba lietošanas biežuma palielināšana līdz 300 mg vienu reizi 4 nedēļās.

Pacientiem, kuriem novēro atbildes reakciju uz vedolizumabu, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt un/vai pārtraukt atbilstoši standarta praksei.

Ārstēšanas atsākšana

Ja ārstēšana ar intravenozu vedolizumabu ir pārtraukta un nepieciešams to atsākt, jāapsver zāļu lietošana vienu reizi 4 nedēļās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ārstēšanas pārtraukumi bija līdz 1 gadu ilgi. Atsākot ārstēšanu ar vedolizumabu, efektivitāte tika sasniegta bez acīmredzama nevēlamo blakusparādību vai ar infūziju saistīto reakciju pieauguma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paučīts

Ieteicamā intravenoza vedolizumaba lietošanas shēma ir 300 mg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Ārstēšana ar vedolizumabu jāuzsāk paralēli standarta antibiotiku lietošanai (piem., četras nedēļas ilgas ciprofloksacīna lietošanai) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver, ja pēc 14 nedēļu ilgas ārstēšanas ar vedolizumabu nenovēro terapeitisku ieguvumu.

Ārstēšanas atsākšana

Dati par atkārtotu ārstēšanu pacientiem ar paučītu nav pieejami.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Populācijas farmakokinētikas analīzēs netika atklāta vecuma ietekme (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Šajās pacientu populācijās vedolizumaba lietošana nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Vedolizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Entyvio 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Pirms intravenozas ievadīšanas tas ir jāsagatavo un jāatšķaida.

Entyvio 300 mg pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Pacienti infūzijas laikā un pēc infūzijas jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, smaga infekcija, piemēram, tuberkuloze (TB), sepse, citomegalovīrusu infekcija, listerioze un oportūnistiskās infekcijas, piemēram, progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravenozs vedolizumabs jālieto veselības aprūpes iestādē, kas aprīkota tā, lai būtu iespējams kontrolēt akūtas paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilaksi, ja tādas rodas. Lietojot vedolizumabu intravenozi, tūlītējai izmantošanai jābūt pieejamiem atbilstošiem uzraudzības un medicīniskās palīdzības pasākumiem. Visi pacienti katras infūzijas laikā nepārtraukti jānovēro. Pēc pirmajām 2 infūzijām pacienti jānovēro arī aptuveni 2 stundas pēc infūzijas pabeigšanas, vai nerodas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomi. Pēc nākamajām infūzijām pacienti jānovēro aptuveni 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītās reakcijas un paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām (ISR) un paaugstinātas jutības reakcijām; vairums no tām bija vieglas un vidēji smagas (skatīt

4.8. apakšpunktu). Ir ziņots arī par paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem, kuri pāriet no subkutāni ievadāmās uz intravenozi ievadāmo zāļu formu.

Ja rodas smaga ISR, anafilaktiska reakcija vai cita veida smaga reakcija, Entyvio ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (piem., epinefrīns un antihistamīna līdzekļi) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas viegla vai vidēji smaga ISR, var palēnināt infūzijas ātrumu vai infūziju pārtraukt un uzsākt atbilstošu ārstēšanu. Viegļai vai vidēji smagai ISR mazinoties, turpiniet infūziju. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir viegla vai vidēji smaga ISR pret vedolizumabu, ārstam ir jāapsver premedikācija (piem., antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu) pirms nākamās infūzijas, lai mazinātu reakciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Vedolizumabs ir zarnu traktam selektīvs integrīna antagonists, kuram nav konstatēta sistēmiska imūnsupresīva iedarbība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstiem jāapzinās, ka pastāv paaugstināts oportūnistisko infekciju vai infekciju, kurām zarnu trakts darbojas kā aizsargbarjera, risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana ar vedolizumabu nav indicēta pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām, kamēr infekcija netiek kontrolēta, un ārstiem jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem, kuriem ilgstošas vedolizumaba terapijas laikā attīstās smaga infekcija. Apsverot vedolizumaba lietošanu pacientiem ar kontrolētu hronisku smagu infekciju vai recidivējošām smagām infekcijām anamnēzē, ir jāievēro piesardzība. Pacienti pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas rūpīgi jānovēro, vai viņiem neveidojas infekcijas.

Vedolizumabs ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes skrīnings atbilstoši vietējai praksei. Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas jāuzsāk atbilstoša ārstēšana ar prettuberkulozes zālēm atbilstoši vietējām vadlīnijām. Ja pacientam TB tiek diagnosticēta vedolizumaba terapijas laikā, tad vedolizumaba terapija jāpārtrauc līdz TB infekcijas izārstēšanai.

Dažu integrīna antagonistu un dažu sistēmisko imūnsupresīvo līdzekļu lietošana ir saistīta ar progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) – tā ir reti sastopama un bieži letāla oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kuningama (JC – *John Cunningham*) vīruss. Saistoties ar $\alpha\beta_7$ integrīnu, ko ekspresē zarnās mājajošie limfocīti, vedolizumabs nodrošina imūnsupresīvo iedarbību, kas specifiska zarnām. Lai gan veselām personām nav konstatēta sistēmiska imūnsupresīva iedarbība, pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību ietekme uz sistēmisko imūnās sistēmas funkciju nav zināma.

Veselības aprūpes speciālistiem jākontrolē pacienti, kuri saņem vedolizumabu, vai viņiem neparādās jauni neiroloģiski simptomi vai nepasliktinās esošie simptomi, kā arī šādu simptomu parādīšanās gadījumā jāapsver nosūtīšana pie neirologa. Ja pastāv aizdomas par PML, ārstēšana ar vedolizumabu uz laiku jāpārtrauc un, ja diagnoze apstiprinās, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc.

Ļaundabīgie audzēji

Pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks. Zāles ar imūnmodulatoru īpašībām var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku.

Iepriekšēja un vienlaicīga bioloģisko zāļu lietošana

Vedolizumaba klīniskajos pētījumos nav iegūti dati par pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar natalizumabu vai rituksimabu. Apsverot vedolizumaba lietošanu šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kas iepriekš lietojuši natalizumabu, parasti jānogaida vismaz 12 nedēļas pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanās, ja vien pacienta klīniskais stāvoklis nenosaka savādāku lietošanu.

Klīnisko pētījumu dati par vienlaicīgu vedolizumaba un bioloģisko imūnsupresantu lietošanu nav pieejami. Tāpēc šiem pacientiem vedolizumaba lietošana nav ieteicama.

Dzīvās un iekšķīgi lietojamās vakcīnas

Placebo kontrolētā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienreizēja 750 mg vedolizumaba deva nesamazināja imūnās sistēmas aizsargspējas pret B hepatīta vīrusu personām, kurām intramuskulāri ievadīja 3 vakcīnas devas ar rekombinanto B hepatīta virsmas antigēnu. Personām, kuras lietoja vedolizumabu, bija zemāki serokonversijas rādītāji pēc inaktivētas, iekšķīgi lietojamās holēras vakcīnas lietošanas. Ietekme uz citām iekšķīgi un intranazāli lietojamām vakcīnām nav zināma. Pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas ieteicams, lai visi pacienti būtu saņēmuši visu imunizāciju atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Pacientus, kuri saņem vedolizumaba terapiju, var vakcinēt ar inaktivētām vakcīnām. Nav datu par sekundāru infekciju pārnesanu, vakcinējot ar dzīvajām vakcīnām pacientus, kas lieto vedolizumabu. Gripas vakcīna jāievada injekcijas veidā saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Citas dzīvās vakcīnas vienlaicīgi ar vedolizumaba terapiju drīkst lietot tikai gadījumos, ja ieguvumi skaidri pārsniedz riskus.

Krona slimības remisijas indukcija

Dažiem pacientiem ar Krona slimību remisijas indukcija var ilgt līdz 14 nedēļām. Iemesls tam nav pilnībā zināms, un, iespējams, saistīts ar darbības mehānismu. Tas ir jāņem vērā, īpaši pacientiem ar smagu aktīvu slimību sākotnējā stāvoklī, kuri iepriekš nav ārstēti ar TNF α antagonistiem (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu papildu apakšgrupu analīzes pacientiem ar Krona slimību liecināja, ka vedolizumabs, lietojot pacientiem bez vienlaicīgas kortikosteroīdu terapijas, var būt mazāk efektīvs Krona slimības remisijas indukcijai nekā tiem pacientiem, kuri jau vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus (neatkarīgi no vienlaicīgas imūnmodulatoru lietošanas; skatīt 5.1. apakšpunktu).

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur 3,31 mg polisorbāta 80 katrā Entyvio 300 mg flakonā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vedolizumabs pētīts pieaugušajiem pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus, imūnmodulatorus (azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu vai metotreksātu) un aminosalicilātus. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vienlaicīga šādu līdzekļu lietošana klīniski nozīmīgi neietekmē vedolizumaba farmakokinētiku.

Pieaugušiem pacientiem ar paučītu vedolizumabu lietoja vienlaicīgi ar antibiotikām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vedolizumaba farmakokinētika pacientiem ar paučītu nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vedolizumaba ietekme uz bieži vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku nav pētīta.

Vakcinācija

Dzīvās vakcīnas, it īpaši dzīvās, iekšķīgi lietojamās vakcīnas, vienlaicīgi ar vedolizumaba terapiju ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto piemērota kontracepcijas metode, lai izsargātos no grūtniecības, un jāturpina tās lietošana vismaz 18 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Grūtniecība

Dati par vedolizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Nelielā prospektīvā novērošanas pētījumā 99 sievietēm ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras tika ārstētas ar vedolizumabu, nopietnu iedzimtu defektu biežums bija 7,4%, un 76 sievietēm ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras tika ārstētas ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, tas bija 5,6% (pielāgots relatīvais risks (RR)) 1,07; 95% ticamības intervāls (TI): 0,33; 3,52).

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā, vēlams atturēties no vedolizumaba lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ieguvumi skaidri nepārsniedz iespējamo risku gan mātei, gan auglim.

Barošana ar krūti

Vedolizumabs konstatēts cilvēka pienā. Vedolizumaba ietekme uz jaundzimušajiem, kas baroti ar krūti, un ietekme uz piena veidošanos nav zināma. Pētījumā, kurā baroja tikai ar krūti un kurā novērtēja vedolizumaba koncentrāciju mātes pienā sievietēm ar aktīvu čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras saņēma vedolizumabu un baroja bērnu ar krūti, vedolizumaba koncentrācija mātes pienā bija aptuveni no 0,4% līdz 2,2% no koncentrācijas mātes serumā, kas noteikta agrākos vedolizumaba pētījumos. Jaundzimušā uzņemtā vidējā vedolizumaba dienas deva bija 0,02 mg/kg dienā, kas ir aptuveni 21% no mātes vidējās dienas devas, kas pielāgota ķermeņa masai.

Lietojot vedolizumabu sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, jāņem vērā terapijas ieguvums mātei un iespējamie riski jaundzimušajam.

Fertilitāte

Dati par vedolizumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem oficiāli nav pētīta ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vedolizumabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; nelielam skaitam pacientu ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, gripa un sinusīts), galvassāpes, slikta dūša, drudzis, nogurums, klepus, artrālģija.

Pacientiem, kuri ārstēti ar vedolizumabu ziņots arī par reakcijām saistītām ar infūziju (ar tādiem simptomiem kā aizdusa, bronhu spazmas, nātrene, pietvīkums, izsitumi, paaugstināts asinsspiediens un paātrināta sirdsdarbība).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās parādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Bieži	Pneimoniya, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, bronhīts, gastroenterīts, augšējo elpceļu infekcija, gripa, sinusīts, faringīts, <i>herpes zoster</i>
	Retāk	Elpceļu infekcija, vulvovagināla kandidoze, orāla kandidoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Orofaringeālas sāpes, deguna aizlikums, klepus
	Nav zināms	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Tūpļa abscess, tūpļa fisūra, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums, vēdera izplešanās, flatulence, hemoroīdi, taisnās zarnas hemorāģija*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, nieze, ekzēma, eritēma, svīšana naktīs, akne
	Retāk	Folikulīts
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
	Bieži	Muskuļu spazmas, muguras sāpes, muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Drudzis, nogurums, ar infūziju saistīta reakcija (astēnija* un diskomforts krūškurvī*), reakcija infūzijas vietā (tai skaitā: sāpes infūzijas vietā un kairinājums infūzijas vietā)
	Retāk	Drebuļi, salšanas sajūta
*Ziņots EARNEST paučīta pētījumā		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas

GEMINI 1 un 2 kontrolētos pētījumos (čūlainais kolīts un Krona slimība), 4% pacientu intravenoza vedolizumaba grupā un 3% pacientu placebo grupā radās nevēlamas blakusparādības, ko pētnieks klasificēja kā ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neviens ieteicamais termins (*Preferred Term*), par ko ziņoja kā par ISR, netika novērots biežāk kā 1% gadījumu. Vairums ISR bija vieglas vai vidēji smagas, un pētījuma terapijas pārtraukšana bija nepieciešama < 1% gadījumu. Novērotās ISR pārsvarā izzuda pēc infūzijas bez ārstēšanas vai pēc minimālas ārstēšanas. Vairums ar infūziju saistīto reakciju radās pirmajās 2 stundās. No tiem pacientiem, kuriem radās ar infūziju saistītas reakcijas, pacientiem intravenoza vedolizumaba grupā pirmajās 2 stundās novēroja vairāk ar infūziju saistīto reakciju salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā. Vairums ar infūziju saistīto reakciju nebija nopietnas un radās infūzijas laikā vai pirmajā stundā pēc infūzijas pabeigšanas.

Pacientam ar Krona slimību ziņoja par vienu nopietnu nevēlamu blakusparādību – ISR, kas radās otrās infūzijas laikā (ziņoja par šādiem simptomiem: aizdusu, bronhospazmu, nātreni, pietvīkumu, izsitumiem, paaugstinātu asinsspiedienu un paātrinātu sirdsdarbību), ko veiksmīgi novērsa, pārtraucot infūziju un uzsākot ārstēšanu ar antihistamīna līdzekļiem un intravenozu hidrokortizonu. Pacientiem, kuriem intravenozu vedolizumabu ievadīja 0. nedēļā un 2. nedēļā, pēc tam turpinot ārstēšanu ar placebo, nenovēroja ISR rādītāja palielināšanos, atsākot ārstēšanu ar intravenozu vedolizumabu pēc atbildes reakcijas izzušanas.

EARNEST kontrolētā intravenoza vedolizumaba pētījumā (paučīts) par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā ISR, ziņoja 3 no 51 pētāmās personas (5,9%) vedolizumaba grupā un 2 no 51 pētāmās personas (3,9%) placebo grupā. Individuālie vēlamie termini ietvēra čūlas mutē, pietvīkumu, perifēru tūsku, diskomfortu krūškurvī, astēniju, akūtu nieru bojājumu, obstruktīvus elpceļu traucējumus un pietvīkumu. Visi notikumi tika ziņoti kā viegli vai vidēji smagi, neviens netika uzskatīts par nopietnu, un neviena dēļ dalība pētījumā nebija jāpārtrauc.

Infekcijas

GEMINI 1 un 2 kontrolētajos intravenoza vedolizumaba pētījumos (čūlainais kolīts un Krona slimība) infekciju rādītājs bija 0,85 gadījumi uz pacientgadu vedolizumaba grupā un 0,70 gadījumi uz pacientgadu placebo grupā. Galvenokārt radās šādas infekcijas: nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu turpināja vedolizumaba terapiju pēc infekcijas izārstēšanas.

GEMINI 1 un 2 kontrolētajos intravenoza vedolizumaba pētījumos nopietnu infekciju rādītājs bija 0,07 gadījumi uz pacientgadu vedolizumaba grupā un 0,06 gadījumi uz pacientgadu placebo grupā. Laika gaitā nenovēroja būtisku nopietnu infekciju rādītāja palielināšanos.

EARNEST kontrolētā intravenoza vedolizumaba pētījumā (paučīts) tikai 1 no 51 pētāmās personas (2,0%) vedolizumaba grupā bija nopietna gastroenterīta infekcija. Pētāmā persona tika hospitalizēta novērošanai, atveseļojās pēc notikuma un pabeidza pētījumu.

Kontrolētos un atklātos intravenoza vedolizumaba pētījumos (čūlainais kolīts un Krona slimība) pieaugušajiem ir ziņots par šādām nopietnām infekcijām: tuberkulozi, sepsi (ar dažiem letāliem gadījumiem), salmonelozes septicēmiju, listēriju meningītu un citomegalovīrusu kolītu.

Intravenoza vedolizumaba klīniskajos pētījumos (čūlainais kolīts un Krona slimība) infekciju rādītājs vedolizumaba grupā ar $\text{KMI } 30 \text{ mg/m}^2$ un vairāk, bija augstāki, kā tiem, kuriem KMI bija zemāks par 30 mg/m^2 .

Intravenoza vedolizumaba klīniskajos pētījumos (čūlainais kolīts un Krona slimība) par nedaudz paaugstinātu smagu infekciju sastopamību ziņots vedolizumaba grupā pacientiem, kuri iepriekš bijuši pakļauti $\text{TNF}\alpha$ antagonistu terapijai, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņēma iepriekšēju $\text{TNF}\alpha$ antagonist terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos intravenozi tika lietotas devas līdz 10 mg/kg (aptuveni 2,5 reizes pārsniedz ieteicamo devu). Klīniskajos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošo toksicitāti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG05.

Darbības mehānisms

Vedolizumabs ir zarnu traktam selektīvas, imūnsupresīvas bioloģiskās zāles. Tā ir humanizēta monoklonālā antiViela, kas specifiski saistās ar $\alpha_4\beta_7$ integrīnu, ko galvenokārt ekspresē zarnu traktā mājotie T helperu subpopulācijas limfocīti. Piesaistoties pie noteiktu limfocītu $\alpha_4\beta_7$, vedolizumabs inhibē šo šūnu piesaistīšanos gļotādas adresīna šūnu adhēzijas molekulai-1 (MAdCAM-1 – *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), bet neinhibē piesaistīšanos asinsvadu šūnu adhēzijas molekulai-1 (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 galvenokārt ekspresē zarnu endotēlija šūnas, un tam ir būtiska nozīme T limfocītu iemājošanā kuņģa-zarnu trakta audos. Vedolizumabs nesaistās ar $\alpha_4\beta_1$ un $\alpha_E\beta_7$ integrīnu un neietekmē to funkciju.

$\alpha_4\beta_7$ integrīnu ekspresē atsevišķa atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu grupa, kas galvenokārt migrē uz kuņģa-zarnu traktu (KZT) un izraisa čūlainam kolītam un Krona slimībai raksturīgo iekaisumu; abas šīs slimības ir hroniskas iekaisīgas KZT slimības, kurās piedalās imūnā sistēma. Vedolizumabs čūlainā kolīta, Krona slimības un paučīta pacientiem mazina iekaisumu kuņģa-zarnu traktā. Vedolizumabs inhibē $\alpha_4\beta_7$ mijiedarbību ar MAdCAM-1 un novērš zarnās mājotie atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu migrāciju cauri asinsvadu endotēlijam parenhīmas audos ne-cilvēku sugas primātiem, kā arī ierosina atgriezenisku šo šūnu daudzuma pieaugumu 3 reizes perifērajās asinīs. No peles-žurkas iegūtais vedolizumaba priekštecis mazināja iekaisumu kuņģa-zarnu traktā *Saguinus oedipus* sugas pērtiķiem – čūlainā kolīta modelim.

Veseliem brīvprātīgajiem čūlainā kolīta vai Krona slimības pacientiem vedolizumabs nepalielina neitrofilo, bazofilo, eozinofilo leukocītu, B helperu un citotoksisko T limfocītu, kopējo atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu, monocītu un dabīgo galētājšūnu skaitu perifērajās asinīs, un netiek novērota leukocitoze.

Vedolizumabs neietekmēja imūnās sistēmas uzraudzību un centrālās nervu sistēmas iekaisuma procesu eksperimentālā autoimūna encefalomiēlīta modelī ne-cilvēku sugas primātiem – multiplās sklerozes modelim. Vedolizumabs neietekmēja imūnās sistēmas atbildes reakciju, antigēnam saskaroties ar ādu un muskuļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turpretī vedolizumabs inhibēja imūnās sistēmas atbildes reakciju, ievadot antigēnu kuņģa-zarnu traktā veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Vedolizumaba terapijas laikā var attīstīties antivielas pret vedolizumabu, kas lielākoties ir neitralizējošas. Vedolizumaba antivielu veidošanās ir saistīta ar palielinātu vedolizumaba klīrensu un mazāku klīniskās remisijas līmeni.

Brīvprātīgajiem ar vedolizumaba antivielām pēc vedolizumaba infūzijas ir novērotas ar infūziju saistītas reakcijas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Intravenoza vedolizumaba klīniskajos pētījumos, lietojot devas diapazonā no 0,2 līdz 10 mg/kg, pacientiem novēroja > 95% $\alpha\beta_7$ receptoru piesātinājumu cirkulējošo limfocītu subpopulācijās, kas pieder pie zarnu imūnās sistēmas uzraudzībā.

Vedolizumabs neietekmēja $CD4^+$ un $CD8^+$ plūsmu CNS, ko pierāda neizmainītā $CD4^+/CD8^+$ attiecība cerebrospīnālajā šķidrumā pirms un pēc vedolizumaba ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem. Šie dati atbilst ar ne-cilvēku sugas primātiem veikto pētījumu rezultātiem, kuros netika konstatēta ietekme uz imūnās sistēmas uzraudzību CNS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Čūlainais kolīts

Intravenoza vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušos pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo (*Mayo*) skalas punktu skaits no 6 līdz 12 punktiem un endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2), tika pierādīts randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, izvērtējot efektivitātes mērķa kritērijus 6. nedēļā un 52. nedēļā (GEMINI 1). Iekļautajiem pacientiem anamnēzē bija neveiksmīga ārstēšana vismaz ar vienu standarta terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistu infliksimabu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju). Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas.

Lai izvērtētu 6. nedēļas mērķa kritērijus, 0. nedēļā un 2. nedēļā 374 pacientus dubultklā veidā (3:2) randomizēja 300 mg vedolizumaba grupā vai placebo grupā. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju (definēta kā pilnas Meijo skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli kombinācijā ar punktu skaita samazināšanos taisnās zarnas hemorāģijas apakšskālā par ≥ 1 punktu vai taisnās zarnas hemorāģijas apakšskalas absolūtais punktu skaits ≤ 1 punkts) 6. nedēļā. 2. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

2. tabula. GEMINI 1 efektivitātes rezultāti 6. nedēļā

	Placebo n = 149	Vedolizumabs IV n = 225
Mērķa kritērijs		
Klīniskā atbildes reakcija	26%	47%*
Klīniska remisija [§]	5%	17% [†]

2. tabula. GEMINI 1 efektivitātes rezultāti 6. nedēļā

Mērķa kritērijs	Placebo n = 149	Vedolizumabs IV n = 225
Gļotādas sadzīšana [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

†p ≤ 0,001

‡p < 0,05

§Klīniska remisija: pilnas Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 punkti un nevienā atsevišķā apakšskalā punktu skaits nav > 1 punktu.

Gļotādas sadzīšana: Meijo endoskopiskās apakšskalā punktu skaits ≤ 1 punkts

Labvēlīgu vedolizumaba ietekmi uz klīnisko atbildes reakciju, remisiju un gļotādas sadzīšanu novēroja gan pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši TNFα antagonista terapiju, gan pacientiem, kuriem iepriekšēja terapija ar TNFα antagonistu bija neveiksmīga.

GEMINI 1 pētījumā vedolizumabu saņēma 2 pacientu grupas 0. nedēļā un 2. nedēļā: 1. grupas pacienti pēc dubultaklas randomizācijas saņēma vai nu 300 mg vedolizumaba, vai placebo, bet 2. grupas pacienti atklātā veidā lietoja 300 mg vedolizumaba. Lai izvērtētu efektivitāti 52. nedēļā, 373 pacientus no 1. un 2. grupas, kuri lietoja vedolizumabu un bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju 6. nedēļā, dubultaklā veidā randomizēja (1:1:1) vienā no turpmāk minētajām terapijas grupām 6. nedēļas sākumā: 300 mg vedolizumaba vienu reizi 8 nedēļās, 300 mg vedolizumaba vienu reizi 4 nedēļās vai placebo vienu reizi 4 nedēļās. Sākot ar 6. nedēļu, pacientiem, kuri bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju un lietojuši kortikosteroīdus, bija jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 52. nedēļā. 3. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

3. tabula. GEMINI 1 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	Placebo n = 126*	Vedolizumabs i.v. vienu reizi 8 nedēļās n = 122	Vedolizumabs i.v. vienu reizi 4 nedēļās n = 125
Klīniska remisija	16%	42% [†]	45% [†]
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Gļotādas sadzīšana	20%	52% [†]	56% [†]
Ilgstoša klīniskā remisija [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [•]	14%	31% [§]	45% [†]

*Placebo grupā ietilpa tās personas, kas saņēma vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas placebo grupā, un no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai lietoja placebo.

†p < 0,0001

‡p < 0,001

§p < 0,05

Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija: klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

[#]Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

[•]Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu, sākot ar 6. nedēļu, un kuriem 52. nedēļā konstatēja klīnisku remisiju. Pacientu skaits placebo grupā bija n = 72, grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās – n = 70, un grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās – n = 73.

Pētnieciskā analīzē iegūti papildu dati par galvenajām pētītajām apakšpopulācijām. Aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija neveiksmīga iepriekšēja terapija ar TNFα antagonistu. No šiem pacientiem 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 37% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās, 35% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās, un 5% pacientu placebo grupā. Pacientu populācijai ar iepriekšēju neveiksmīgu TNFα antagonista terapiju, kura lietoja vedolizumabu vienu reizi 8 nedēļās, vienu reizi 4 nedēļās un placebo, novēroja ilgstošas klīniskās atbildes reakcijas uzlabošanos (attiecīgi 47%, 43%, 16%), gļotādas sadzīšanas uzlabošanos (attiecīgi 42%, 48%, 8%), ilgstošas klīniskās remisijas uzlabošanos (attiecīgi 21%, 13%, 3%) un klīniskās remisijas bez kortikosteroīdu lietošanas uzlabošanos (attiecīgi 23%, 32%, 4%).

Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas 6. nedēļā, turpināja piedalīties pētījumā un lietoja vedolizumabu vienu reizi 4 nedēļās. Klīnisko atbildes reakciju atbilstoši saīsinātajām Meijo skalām 10. nedēļā un 14. nedēļā sasniedza lielāks pacientu procentuālais īpatsvars vedolizumaba grupā (attiecīgi 32% un 39%) salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 15% un 21%).

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (VSDK) novērtēja, izmantojot Iekaisīgas zarnu slimības anketu (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) – slimībai specifisku instrumentu, un SF-36 un EQ-5D, kas ir vispārēji instrumenti. Papildu analizē konstatēja klīniski nozīmīgu uzlabošanos vedolizumaba grupās, un šī uzlabošanās 6. nedēļā un 52. nedēļā bija būtiski lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu, izvērtējot EQ-5D un EQ-5D VAS skalas punktu skaitu, visas IBDQ apakšskalas (zarnu trakta simptomu, sistēmisko funkciju, emocionālo funkciju un sociālo funkciju) un visas SF-36 apakšskalas, tai skaitā Fizisko komponentu kopsavilkumu (PCS – *Physical Component Summary*) un Psihisko komponentu kopsavilkumu (MCS – *Mental Component Summary*).

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuriem atbildes reakcija uz vedolizumaba terapiju, lietojot to vienu reizi 8 nedēļās, bija izzudusi, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem 28. nedēļā un 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 25% pacientu.

Pacientus, kuri klīnisko atbildes reakciju sasniedza pēc vedolizumaba lietošanas 0. nedēļā un 2. nedēļā un kurus pēc tam randomizēja placebo grupā (no 6 līdz 52 nedēļām), un kuriem izzuda atbildes reakcija, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem klīnisko remisiju līdz 28. nedēļai sasniedza 45% pacientu un līdz 52. nedēļai – 36% pacientu.

Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā vedolizumaba terapijas ieguvumus atbilstoši novērtējumam pēc saīsinātās Meijo skalas – klīnisko remisiju un klīnisko atbildes reakciju, konstatēja līdz 196. nedēļai.

Krona slimība

Intravenoza vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*] punktu skaits diapazonā no 220 līdz 450), tika izvērtēts 2 pētījumos (GEMINI 2 un 3). Iekļautajiem pacientiem anamnēzē bija neveiksmīga ārstēšana ar vismaz vienu standarta medikamentu, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistiem (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju). Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru un antibakteriālo līdzekļu devas.

GEMINI 2 pētījums bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā efektivitātes mērķa kritēriji tika izvērtēti 6. nedēļā un 52. nedēļā. Pacienti (n = 368) dubultaklā veidā (3:2) tika randomizēti grupā, kas saņēma 2 300 mg vedolizumaba devas 0. nedēļā un 2. nedēļā, vai grupā, kas 0. nedēļā un 2. nedēļā saņēma placebo. 2 primārie mērķa kritēriji bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisko remisiju (kas definēta kā CDAI skalas punktu skaits ≤ 150 punkti) 6. nedēļā un pacientu procentuālais īpatsvars ar pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju (kas definēta kā CDAI skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 100 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 6. nedēļā (skatīt 4. tabulu).

GEMINI 2 pētījumā bija 2 pacientu grupas, kas vedolizumabu saņēma 0. nedēļā un 2. nedēļā:

1. grupas pacienti pēc dubultaklas randomizācijas saņēma vai nu 300 mg vedolizumaba, vai placebo, bet 2. grupas pacienti atklātā veidā lietoja 300 mg vedolizumaba. Lai izvērtētu efektivitāti 52. nedēļā, 461 pacientu no 1. un 2. grupas, kuri lietoja vedolizumabu un bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju (definēta kā CDAI skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 70 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 6. nedēļā, dubultaklā veidā randomizēja (1:1:1) vienā no turpmāk minētajām terapijas grupām 6. nedēļas sākumā: 300 mg vedolizumaba vienu reizi 8 nedēļās, 300 mg vedolizumaba vienu reizi 4 nedēļās vai placebo vienu reizi 4 nedēļās. Pacientiem, kuri 6. nedēļā bija sasnieguši klīnisko

atbildes reakciju, bija jāuzsāk pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 52. nedēļā (skatīt 5. tabulu).

GEMINI 3 pētījums bija otrs randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kura 6. nedēļā un 10. nedēļā tika izvērtēta efektivitāte pacientu apakšgrupai, kurai anamnēzē bijusi vismaz 1 neveiksmīga standarta terapija un neveiksmīga terapija ar TNF α antagonistu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju), kā arī visai populācijai, kurā iekļāva arī pacientus, kuriem anamnēzē bijusi vismaz 1 neveiksmīga standarta terapija un kas iepriekš nebija saņēmuši TNF α antagonista terapiju. Pacientus (n = 416), no kuriem aptuveni 75% iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar TNF α antagonistu, dubultaklā veidā (1:1) randomizēja grupā, kas 0., 2. un 6. nedēļā saņēma 300 mg vedolizumaba, vai grupā, kas 0., 2. un 6. nedēļā saņēma placebo. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 6. nedēļā pacientu apakšpopulācijā, kurai bijusi neveiksmīga TNF α antagonista terapija. Kā norādīts 4. tabulā, lai gan primārais mērķa kritērijs netika sasniegts, papildu analīzēs konstatēja klīniski nozīmīgus rezultātus.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti GEMINI 2 un 3 pētījumā 6. nedēļā un 10. nedēļā

Pētījums	Placebo	Vedolizumabs i.v.
Mērķa kritērijs		
GEMINI 2 pētījums		
Klīniska remisija, 6. nedēļa		
Kopumā	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija, 6. nedēļa		
Kopumā	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	30% (n = 76)	42% (n = 109)
CRO izmaiņas serumā 6. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, mediāna (μ g/ml)		
Kopumā‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 pētījums		
Klīniska remisija, 6. nedēļa		
Kopumā‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klīniska remisija, 10. nedēļa		
Kopumā	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija¶‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Ilgstoša klīniskā remisija ^{#,¶}		
Kopumā	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija¶‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā		
Kopumā^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†nav statistiski ticams.

‡atbilstoši iepriekš noteiktai statistiskās analīzes procedūrai sekundārais mērķa kritērijs jāuzskata par pētniecisku.

§nav statistiski ticams, tāpēc citi mērķa kritēriji netika statistiski pārbaudīti.

n = 157 placebo grupā un n = 158 vedolizumaba grupā.

[#]Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija 6. nedēļā un 10. nedēļā.

^Pētnieciskais mērķa kritērijs.

5. tabula. GEMINI 2 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Placebo n = 153*	Vedolizumabs i.v. vienu reizi 8 nedēļās n = 154	Vedolizumabs i.v. vienu reizi 4 nedēļās n = 154
Klīniska remisija	22%	39% [†]	36% [‡]
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija	30%	44% [‡]	45% [‡]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Ilgstoša klīniskā remisija [¶]	14%	21%	16%

*Placebo grupā ietilpa personas, kas saņēma vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas placebo grupā, un no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai lietoja placebo.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu, sākot ar 6. nedēļu, un kuriem 52. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientu skaits placebo grupā bija n = 82, grupā, kas vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās – n = 82, un grupā, kas vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās – n = 80

Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija ≥ 80% pētījuma vizīšu, tai skaitā pēdējā vizītē (52. nedēļā).

Papildu analīzes pārbaudīja vienlaicīgu kortikosteroīdu un imūnmodulatoru iedarbību uz remisijas indukciju, lietojot vedolizumabu. Kombinētā terapija, jo īpaši lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem, izrādījās efektīvāka Krona slimības remisijas indukcijai nekā vedolizumaba monoterapija vai lietošana vienlaicīgi kopā ar imūnmodulatoriem, kas uzrādīja mazāku atšķirību no placebo remisijas indukcijas rādītājos. GEMINI 2 pētījumā klīniskās remisijas rādītājs 6. nedēļā bija 10% (atšķirība no placebo 2%, 95% TI: -6, 10), lietojot bez kortikosteroīdiem, salīdzinot ar 20% (atšķirība no placebo 14%, 95% TI: -1, 29), lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Gemini 3 pētījumā 6. un 10. nedēļā attiecīgie klīniskās remisijas rādītāji bija 18% (atšķirība no placebo 3%, 95% TI: -7, 13) un 22% (atšķirība no placebo 8%, 95% TI: -3, 19), lietojot bez kortikosteroīdiem, salīdzinot attiecīgi ar 20% (atšķirība no placebo 11%, 95% TI: 2, 20) un 35% (atšķirība no placebo 23%, 95% TI: 12, 33), lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Šādu ietekmi novēroja, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi lietoja imūnmodulatorus.

Papildu analīzēs iegūti papildu dati par galvenajām pētītajām apakšpopulācijām. GEMINI 2 pētījumā aptuveni pusei pacientu iepriekš bija bijusi neveiksmīga TNFα antagonista terapija. No šiem pacientiem 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 28% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja reizi 8 nedēļās, 27% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja reizi 4 nedēļās, un 13% pacientu placebo grupā. Pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju sasniedza attiecīgi 29%, 38%, 21% un klīnisku remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas – attiecīgi 24%, 16%, 0%.

Pacienti, kuriem GEMINI 2 pētījumā netika konstatēta atbildes reakcija 6. nedēļā, turpināja piedalīties pētījumā un lietoja vedolizumabu vienu reizi 4 nedēļās. Pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju 10. nedēļā un 14. nedēļā sasniedza lielāks pacientu proporcionālais īpatsvars vedolizumaba grupā – attiecīgi 16% un 22%, salīdzinājumā ar placebo grupu – attiecīgi 7% un 12%. Šajos laika punktos nebija klīniski nozīmīgas atšķirības starp ārstēšanas grupām attiecībā uz klīnisko remisiju. Analizējot klīnisko remisiju 52. nedēļā pacientiem, kuriem 6. nedēļā nebija atbildes reakcijas, bet tā tika sasniegta 10. nedēļā vai 14. nedēļā, tika konstatēts, ka pacientiem ar Krona slimību, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu var būt lietderīga vedolizumaba devas ievadīšana 10. nedēļā.

GEMINI 2 pētījuma papildu analīzē atklāja klīniski nozīmīgu uzlabošanos grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās, un grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās, un šī uzlabošanās bija nozīmīgi lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu laika posmā no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai, izvērtējot EQ-5D un EQ-5D VAS skalas punktu skaitu, kopējo IBDQ skalas punktu skaitu un IBDQ apakšskalas par zarnu trakta simptomiem un sistēmisko funkciju punktu skaitu.

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuriem bija izžudusi atbildes reakcija uz terapiju, GEMINI 2 pētījumā lietojot vedolizumabu vienu reizi 8 nedēļās, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem 28. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 23% pacientu, bet 52. nedēļā – 32% pacientu.

Pacientus, kuri klīnisko atbildes reakciju sasniedza pēc vedolizumaba lietošanas 0. nedēļā un 2. nedēļā un kurus pēc tam randomizēja placebo grupā (no 6 līdz 52 nedēļām), un kuriem izžuda atbildes reakcija, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem klīnisko remisiju līdz 28. nedēļai sasniedza 46% pacientu un līdz 52. nedēļai – 41% pacientu.

Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā klīnisko remisiju un klīnisko atbildes reakciju pacientiem novēroja līdz 196 nedēļām.

Paučīts

Intravenoza vedolizumaba efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem ar hronisku paučītu tika pierādīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā novērtēja efektivitāti 14. un 34. nedēļā (EARNEST). Iesaistītajiem pacientiem vismaz gadu pirms randomizācijas bija veikta proktokolektomija un likumainās zarnas maisa anāla anastomoze (*ileal pouch anal anastomosis*; IPAA) čūlainā kolīta ārstēšanai un bija izveidojies aktīvs hronisks paučīts (definēts kā no antibiotikām atkarīgs (recidivējošs) vai pret antibiotikām rezistents), ar sākotnējā stāvokļa modificēto paučīta slimības aktivitātes indeksa (*Pouchitis Disease Activity Index*; mPDAI) novērtējuma punktu skaitu ≥ 5 un endoskopiskās apakšskalas punktu skaitu ≥ 2 . Visi pacienti saņēma vienlaicīgu ārstēšanu ar antibiotiku ciprofloksacīnu 500 mg divas reizes dienā no ārstēšanas sākuma līdz 4. nedēļai. Pētījuma laikā pacienti saņēma papildu antibiotiku kursus pēc nepieciešamības, tai skaitā paučīta uzliesmojuma gadījumā.

Pacienti ($n = 102$) tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu intravenozu vedolizumabu 300 mg, vai intravenozu placebo 0., 2. un 6. nedēļās un pēc tam ik pēc 8 nedēļām līdz 30. nedēļai. Primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija (definēta kā mPDAI punktu skaits < 5 un kopējā mPDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa) 14. nedēļā. 6. tabulā norādīti primārā un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti 14. nedēļā un 7. tabulā norādīti sekundāro mērķa kritēriju rezultāti 34. nedēļā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti EARNEST pētījumā 14. nedēļā

Mērķa kritēriji	Placebo n = 51	Vedolizumabs i.v. n = 51	Starpība Vedolizumabs-Placebo (95% TI) [procentpunkti]
Klīniskā remisija*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI remisija [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Klīniskā atbildes reakcija [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Klīniskā remisija ir definēta kā mPDAI punktu skaits < 5 un kopējā mPDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa

[†] $p < 0,05$

[‡]PDAI remisija ir definēta kā PDAI punktu skaits < 7 un PDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem no sākotnējā stāvokļa

[§]Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā mPDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa

7. tabula. Efektivitātes rezultāti EARNEST pētījumā 34. nedēļā

Mērķa kritēriji	Placebo n = 51	Vedolizumabs i.v. n = 51	Starpība
			Vedolizumabs-Placebo (95% TI) [procentpunkti]
Klīniskā remisija*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI remisija [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Klīniskā atbildes reakcija [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Klīniskā remisija ir definēta kā mPDAI punktu skaits < 5 un kopējā mPDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa

[‡]PDAI remisija ir definēta kā PDAI punktu skaits < 7 un PDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem no sākotnējā stāvokļa

[§]Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā mPDAI punktu skaita samazināšanās par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa

Aptuveni divas trešdaļas pacientu iepriekš bija saņēmuši (ČK vai paučīta ārstēšanai) TNF α antagonistu terapiju (33 vedolizumaba grupā un 31 placebo grupā). No šiem pacientiem 33,3% vedolizumaba grupā sasniedza klīnisku remisiju 14. nedēļā, salīdzinot ar 9,7% placebo grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus vedolizumabam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta, Krona slimības un paučīta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas un vairāku vedolizumaba devu farmakokinētika ir pētīta veselām personām un pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu un Krona slimību. Vedolizumaba farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar paučītu bet sagaidāms, ka tā būs līdzīga kā pacientiem ar vidēji smagu vai smagu čūlaino kolītu vai Krona slimību.

0. un 2. nedēļā ievadot 300 mg vedolizumaba 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā, vidējā minimālā koncentrācija serumā 6. nedēļā bija 27,9 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 15,51$) čūlainā kolīta pacientiem un 26,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 17,45$) Krona slimības pacientiem. Intravenoza vedolizumaba pētījumos, sākot ar 6. nedēļu pacienti saņēma 300 mg vedolizumaba intravenozi vienu reizi 8 vai 4 nedēļās. Pacientiem ar čūlaino kolītu vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 11,2 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 7,24$) un 38,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 24,43$). Pacientiem ar Krona slimību vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 13,0 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 9,08$) un 34,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 22,55$).

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vedolizumaba izklijes tilpums ir aptuveni 5 litri. Vedolizumaba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav pētīta. Vedolizumabs ir terapijā izmantojama monoklonālā antivielā, un tās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav paredzama.

Vedolizumabs pēc intravenozas ievadīšanas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Pēc 450 mg vedolizumaba ievadīšanas veselām personām tas netika konstatēts cerebrospīnālajā šķidrumā.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes, kas pamatojas uz datiem par intravenozu un subkutānu ievadīšanu, liecina, ka vedolizumaba klīrens ir aptuveni 0,162 l/dienā (pa lineāru eliminācijas ceļu) un seruma eliminācijas pusperiods – 26 dienas. Precīzs vedolizumaba eliminācijas ceļš nav zināms. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka lai gan zema albumīna koncentrācija, palielināts

ķermeņa svars un iepriekšēja terapija ar anti-TNF zālēm var palielināt vedolizumaba klīrensu, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Linearitāte

Vedolizumabam raksturīga lineāra farmakokinētika seruma koncentrācijās, kas pārsniedz 1 µg/ml.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīžu rezultātiem, vecums neietekmē vedolizumaba klīrensu čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem. Sagaidāms, ka vecums neietekmēs vedolizumaba klīrensu pacientiem ar paučītu. Oficiāli pētījumi par nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi uz vedolizumaba farmakokinētiku nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa vedolizumaba pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu iespējamu kancerogenitāti, nav veikti, jo nepastāv modeļi, kas farmakoloģiski reaģē uz monoklonālajām antivielām. 13 un 26 nedēļu ilgos toksikoloģijas pētījumos ar sugām, kurām novēro farmakoloģisku reakciju (*Macaca fascicularis* pērtiķiem), nebija pierādījumu par šūnu hiperplāziju vai sistēmisku imūnmodulāciju, kas varētu būt saistīta ar onkoģenēzi. Turklāt vedolizumabam netika atklāta citotoksiska ietekme uz cilvēka audzēja šūnu līniju, kas ekspresē $\alpha_4\beta_7$ integrīnu, vai arī ietekme uz tās proliferācijas ātrumu *in vitro*.

Specifiski vedolizumaba fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar *Macaca fascicularis* pērtiķiem nevarēja izdarīt secinājumus par tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Ņemot vērā, ka vedolizumabs nesaistījās ar tēviņu reproduktīvo orgānu audiem pērtiķiem un cilvēkiem un pelēm ar eliminētu β_7 integrīnu tēviņu fertilitāte nemainījās, nav paredzama vedolizumaba ietekme uz vīriešu fertilitāti.

Ievadot vedolizumabu grūsnām *Macaca fascicularis* pērtiķu mātītēm gandrīz visu gestācijas laiku, netika iegūti pierādījumi par teratogenitāti, ietekmi uz zīdaiņu prenatalo vai postnatālo attīstību līdz 6 mēnešu vecumam. Vedolizumabs zemā koncentrācijā (< 300 µg/l) tika konstatēts pienā 28. dienā pēc atnešanās 3 no 11 *Macaca fascicularis* pērtiķu mātītēm, kas vienu reizi 2 nedēļās tika ārstētās ar 100 mg/kg vedolizumaba; zāles pienā netika konstatētas nevienam dzīvniekam, kas lietoja devu 10 mg/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Flakonā sagatavota šķīduma lietošanas stabilitāte ir pierādīta 8 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā. Infūziju maisā 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā atšķaidīta šķīduma injekcijām lietošanas stabilitāte ir pierādīta 12 stundām 20 °C – 25 °C temperatūrā vai 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Kopējā vedolizumaba flakonā un infūziju maisā 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām stabilitāte lietošanas laikā ir 12 stundas 20 °C – 25 °C temperatūrā vai 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā.

24 stundu periodā flakonā sagatavotu šķīdumu līdz 8 stundām drīkst uzglabāt 2 °C – 8 °C temperatūrā un infūziju maisā atšķaidītu šķīdumu līdz 12 stundām drīkst uzglabāt 20 °C – 25 °C temperatūrā, bet infūziju maiss visu atlikušo 24 stundu periodu jāuzglabā ledusskapī (2 °C -8 °C).

Nesasaldēt flakonā sagatavoto šķīdumu vai infūziju maisā atšķaidīto šķīdumu

	Uzglabāšanas nosacījumi	
	Ledusskapī (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Flakonā sagatavots šķīdums	8 stundas	Neuzglabāt ¹
9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā injekcijām atšķaidīts šķīdums	24 stundas ^{2,3}	12 stundas ²

¹ Sagatavošanai paredzēts laiks līdz 30 minūtēm.

² Šajā laikā sagatavoto šķīdumu nekavējoties atšķaida 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā injekcijām un uzglabā tikai infūziju maisā. Laiks, kad sagatavotais šķīdums tika uzglabāts flakonā jāatņem no laika, ko šķīdumu varētu uzglabāt infūziju maisā.

³ Šis periods var ietvert līdz 12 stundām 20 °C – 25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ir iepakots 1. tipa stikla flakonā (20 ml), kas noslēgts ar gumijas aizbāzni, gofrēta alumīnija cepurīti un plastmasas aizsargvāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu un infūziju

1. Sagatavojot Entyvio šķīdumu intravenozai infūzijai, ievērojiet aseptisku.
2. Noņemiet flakona noraujamo vāciņu un noslaukiet ar spirtā samitrinātu plāksnīti. Vedolizumabu sagatavojiet ar 4,8 ml sterila ūdens injekcijām istabas temperatūrā (20 °C-25 °C), izmantojot šļirci ar 21-25 G izmēra adatu.
3. Ievadiet flakonā adatu, izdurot to caur aizbāžņa centru, un vērsiet šķidrums plūsmu uz flakona sienas, lai izvairītos no pārmērīgas putu veidošanās.
4. Uzmanīgi virpiniet flakonu vismaz 15 sekundes. Enerģiski nekratiet un neapgrieziet.
5. Atstājiet flakonu līdz 20 minūtēm istabas temperatūrā (20 °C-25 °C), lai pulveris izšķīst un nosēstos putas; šajā laikā flakonu drīkst virpināt un pārbaudīt izšķīšanu. Ja pulveris pēc 20 minūtēm nav pilnībā izšķīdis, uzgaidiet vēl 10 minūtes.
6. Pirms atšķaidīšanas apskatiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav svešķermeņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram vai opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam un tajā

nedrīkst atrasties neizšķīdušas daļiņas. Sagatavotu šķīdumu, kuram ir neparasta krāsa vai kas satur neizšķīdušas daļiņas, nedrīkst ievadīt.

7. Kad izšķīdināts, uzmanīgi apgrieziet flakonu 3 reizes.
8. Nekavējoties ievelciet 5 ml (300 mg) sagatavotā Entyvio šķīduma, izmantojot šļirci ar 21-25 G izmēra adatu.
9. Pievienojiet 5 ml (300 mg) sagatavotā Entyvio šķīduma 250 ml sterila 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām un uzmanīgi samaisiet infūzijas maisu (pirms Entyvio pievienošanas no infūzijas maisa nevajag atvilkt 5 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu injekcijām). Nepievienojiet citas zāles sagatavotajam infūziju šķīdumam vai intravenozās infūzijas sistēmai. Ievadiet infūziju šķīdumu 30 minūšu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc sagatavošanas infūziju šķīdums jāizlieto pēc iespējas ātrāk.

Neuzglabājiēt neizmantoto sagatavoto šķīdumu vai infūziju šķīdumu turpmākai lietošanai.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/923/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viena pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba (*vedolizumab*) 0,68 ml.

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba 0,68 ml

Vedolizumabs ir humanizēta IgG₁ klases monoklonālā antivielā, kas iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra Entyvio 108 mg pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce satur 1,48 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums ar pH $6,5 \pm 0,3$ un osmolalitāti 315–430 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Čūlainais kolīts

Entyvio ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu līdz un smagu aktīvu čūlaino kolītu, kuriem ārstēšana ar standarta terapiju vai audzēja nekrozes faktora alfa (TNF α – *tumour necrosis factor-alpha*) antagonistu nav izraisījusi pietiekamu atbildes reakciju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai pacienti to nav panesuši.

Krona slimība

Entyvio ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību, kuriem ārstēšana ar standarta terapiju vai audzēja nekrozes faktora alfa (TNF α) antagonistu nav izraisījusi pietiekamu atbildes reakciju, atbildes reakcija uz šo ārstēšanu ir izzudusi vai pacienti to nav panesuši.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi čūlainā kolīta vai Krona slimības diagnostikā un ārstēšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem jāizsniedz lietošanas instrukcija.

Devas

Čūlainais kolīts un Krona slimība

Ieteicamā subkutāna vedolizumaba devu lietošanas shēma uzturošā terapijā pēc vismaz 2 intravenozām infūzijām ir 108 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā vienu reizi 2 nedēļās. Pirmā subkutānā deva jāievada nākamās plānotās intravenozas devas vietā un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās.

Ieteicamo intravenozas devas lietošanas shēmu skatīt Entyvio 300 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Dati nav pietiekami, lai noteiktu, vai pacientiem, kuriem ir samazināta atbildes reakcija uz uzturošo terapiju ar subkutānu vedolizumabu, varētu būt lietderīgi palielināt devas lietošanas biežumu.

Datu par pacientu pāriešanu no subkutāna vedolizumaba uz intravenozu vedolizumabu uzturošās terapijas laikā nav.

Pacientiem, kuriem novēro atbildes reakciju uz vedolizumabu, kortikosteroīdu lietošanu var samazināt un/vai pārtraukt atbilstoši standarta praksei.

Ārstēšanas atsākšana un izlaista deva (-s)

Ja ārstēšana subkutānu vedolizumabu ir pārtraukta vai pacients ir izlaidis nozīmēto subkutāna vedolizumaba devu(-as), pacientam jāiesaka injicēt nākamo subkutāno devu cik drīz vien iespējams un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās.

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas pārtraukumi bija līdz 46 mēnešiem ilgi. Efektivitāte tika atgūta bez acīmredzamas nevēlamo blakusparādību vai injekcijas vietas reakciju palielināšanās pēc ārstēšanas ar subkutānu vedolizumabu atsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Populācijas farmakokinētikas analīzēs netika atklāta vecuma ietekme (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Šajās pacientu populācijās vedolizumaba lietošana nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Vedolizumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Entyvio šķīdums injekcijām (pilnšļircē vai pildspalvveida pilnšļircē) ir paredzēts tikai subkutānai injekcijai.

Pēc atbilstošas apmācības par pareizu subkutānas injekcijas tehniku, ja ārstējošais ārsts uzskata to par piemērotu, pacients vai aprūpētājs var injicēt vedolizumabu subkutāni pats. Vispusīgi ieteikumi par ievadīšanu, izmantojot pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci, ir sniegti attiecīgajā lietošanas instrukcijā.

Turpmākos ieteikumus par zāļu sagatavošanu un īpašu piesardzību rīkojoties, skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva, smaga infekcija, piemēram, tuberkuloze (TB), sepse, citomegalovīrusu infekcija, listerioze un oportūnistiskās infekcijas, piemēram, progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām; vairums no tām bija vieglas un vidēji smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas smaga anafilaktiska reakcija vai cita veida smaga reakcija, vedolizumaba ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Infekcijas

Vedolizumabs ir zarnu traktam selektīvs integrīna antagonists, kuram nav konstatēta sistēmiska imūnsupresīva iedarbība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstiem jāapzinās, ka pastāv paaugstināts oportūnistisko infekciju vai infekciju, kurām zarnu trakts darbojas kā aizsargbarjera, risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana nav indicēta pacientiem ar aktīvām, smagām infekcijām, kamēr infekcija netiek kontrolēta, un ārstiem jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem, kuriem ilgstošas vedolizumaba terapijas laikā attīstās smaga infekcija. Apsverot vedolizumaba lietošanu pacientiem ar kontrolētu hronisku smagu infekciju vai recidivējošām smagām infekcijām anamnēzē, ir jāievēro piesardzība. Pacienti pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas rūpīgi jānovēro, vai viņiem neveidojas infekcijas.

Vedolizumabs ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu tuberkulozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic tuberkulozes skrīnings atbilstoši vietējai praksei. Ja tiek diagnosticēta latentā tuberkuloze, pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas jāuzsāk atbilstoša ārstēšana ar prettuberkulozes zālēm atbilstoši vietējām vadlīnijām. Ja pacientam TB tiek diagnosticēta vedolizumaba terapijas laikā, tad vedolizumaba terapija jāpārtrauc līdz TB infekcijas izārstēšanai.

Dažu integrīna antagonistu un dažu sistēmisko imūnsupresīvo līdzekļu lietošana ir saistīta ar progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) – tā ir reti sastopama un bieži letāla oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kuningama (JC – *John Cunningham*) vīruss. Saistoties ar $\alpha_4\beta_7$ integrīnu, ko ekspresē zarnās mājajošie limfocīti, vedolizumabs nodrošina imūnsupresīvo iedarbību, kas specifiska zarnām. Lai gan veselām personām nav konstatēta sistēmiska imūnsupresīva iedarbība, pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību ietekme uz sistēmisko imūnās sistēmas funkciju nav zināma.

Veselības aprūpes speciālistiem jākontrolē pacienti, kuri saņem vedolizumabu, vai viņiem neparādās jauni neiroloģiski simptomi vai nepasliktinās esošie simptomi, kā arī šādu simptomu parādīšanās gadījumā jāapsver nosūtīšana pie neirologa. Ja pastāv aizdomas par PML, ārstēšana ar vedolizumabu uz laiku jāpārtrauc un, ja diagnoze apstiprinās, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc.

Ļaundabīgie audzēji

Pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju risks. Zāles ar imūnmodulatoru īpašībām var paaugstināt ļaundabīgu audzēju risku.

Iepriekšēja un vienlaicīga bioloģisko zāļu lietošana

Vedolizumaba klīniskajos pētījumos nav iegūti dati par pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar natalizumabu vai rituksimabu. Apsverot vedolizumaba lietošanu šiem pacientiem, ir jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kas iepriekš lietojuši natalizumabu, parasti jānogaida vismaz 12 nedēļas pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanās, ja vien pacienta klīniskais stāvoklis nenosaka savādāku lietošanu.

Klīnisko pētījumu dati par vienlaicīgu vedolizumaba un bioloģisko imūnsupresantu lietošanu nav pieejami. Tāpēc šiem pacientiem vedolizumaba lietošana nav ieteicama.

Dzīvās un iekšķīgi lietojamās vakcīnas

Placebo kontrolētā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienreizēja 750 mg vedolizumaba deva nesamazināja imūnās sistēmas aizsargspējas pret B hepatīta vīrusu personām, kurām intramuskulāri ievadīja 3 vakcīnas devas ar rekombinanto B hepatīta virsmas antigēnu. Personām, kuras lietoja vedolizumabu, bija zemāki serokonversijas rādītāji pēc inaktivētas, iekšķīgi lietojamās holēras vakcīnas lietošanas. Ietekme uz citām iekšķīgi un intranazāli lietojamām vakcīnām nav zināma. Pirms vedolizumaba terapijas uzsākšanas ieteicams, lai visi pacienti būtu saņēmuši visu imunizāciju atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Pacientus, kuri saņem vedolizumaba terapiju, var vakcinēt ar inaktivētām vakcīnām. Nav datu par sekundāru infekciju pārvešanu, vakcinējot ar dzīvajām vakcīnām pacientus, kas lieto vedolizumabu. Gripas vakcīna jāievada injekcijas veidā saskaņā ar standarta klīnisko praksi. Citas dzīvās vakcīnas vienlaicīgi ar vedolizumaba terapiju drīkst lietot tikai gadījumos, ja ieguvumi skaidri pārsniedz riskus.

Krona slimības remisijas indukcija

Dažiem pacientiem ar Krona slimību remisijas indukcija var ilgt līdz 14 nedēļām. Iemesls tam nav pilnībā zināms, un, iespējams, saistīts ar darbības mehānismu. Tas ir jāņem vērā, īpaši pacientiem ar smagu aktīvu slimību sākotnējā stāvoklī, kuri iepriekš nav ārstēti ar TNF α antagonistiem (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu papildu apakšgrupu analīzes pacientiem ar Krona slimību liecināja, ka vedolizumabs, lietojot pacientiem bez vienlaicīgas kortikosteroīdu terapijas, var būt mazāk efektīvs Krona slimības remisijas indukcijai nekā tiem pacientiem, kuri jau vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus (neatkarīgi no vienlaicīgas imūnmodulatoru lietošanas; skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāta 80 saturs

Šīs zāles satur 1,48 mg polisorbāta 80 katrā Entyvio 108 mg pilnšļircē vai pildspalvveida pilnšļircē.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Vedolizumabs pētīts pieaugušajiem pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus, imūnmodulatorus (azatiopriņu, 6-merkaptopurīnu vai metotreksātu) un

aminosalicilātus. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vienlaicīga šādu līdzekļu lietošana klīniski nozīmīgi neietekmē vedolizumaba farmakokinētiku. Vedolizumaba ietekme uz bieži vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku nav pētīta.

Vakcinācija

Dzīvās vakcīnas, it īpaši dzīvās, iekšķīgi lietojamās vakcīnas, vienlaicīgi ar vedolizumaba terapiju ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto piemērota kontracepcijas metode, lai izsargātos no grūtniecības, un jāturpina tās lietošana vismaz 18 nedēļas pēc pēdējās devas ievadīšanas.

Grūtniecība

Dati par vedolizumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Nelielā prospektīvā novērošanas pētījumā 99 sievietēm ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras tika ārstētas ar vedolizumabu, nopietnu iedzimtu defektu biežums bija 7,4%, un 76 sievietēm ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras tika ārstētas ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, tas bija 5,6% (pielāgots relatīvais risks (RR)) 1,07; 95% ticamības intervāls (TI): 0,33; 3,52).

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā, vēlams atturēties no vedolizumaba lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ieguvumi skaidri nepārsniedz iespējamo risku gan mātei, gan auglim.

Barošana ar krūti

Vedolizumabs konstatēts cilvēka pienā. Vedolizumaba ietekme uz jaundzimušajiem, kas baroti ar krūti, un ietekme uz piena veidošanos nav zināma. Pētījumā, kurā baroja tikai ar krūti un kurā novērtēja vedolizumaba koncentrāciju mātes pienā sievietēm ar aktīvu čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuras saņēma vedolizumabu un baroja bērnu ar krūti, vedolizumaba koncentrācija mātes pienā bija aptuveni no 0,4% līdz 2,2% no koncentrācijas mātes serumā, kas noteikta agrākos vedolizumaba pētījumos. Jaundzimušā uzņemtajā vidējā vedolizumaba dienas deva bija 0,02 mg/kg dienā, kas ir aptuveni 21% no mātes vidējās dienas devas, kas pielāgota ķermeņa masai.

Lietojot vedolizumabu sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, jāņem vērā terapijas ieguvums mātei un iespējamie riski jaundzimušajam.

Fertilitāte

Dati par vedolizumaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem oficiāli nav pētīta ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vedolizumabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; nelielam skaitam pacientu ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir infekcijas (piemēram, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, gripa un sinusīts), galvassāpes, slikta dūša, drudzis, nogurums, klepus, artrālģija.

Pacientiem, kuri saņēma subkutānu vedolizumabu, salīdzinot ar intravenoza vedolizumaba klīniskajos pētījumos novēroto drošuma profilu, nenovēroja klīniski nozīmīgas kopējā drošuma profila un nevēlamo blakusparādību atšķirības, izņemot reakcijas injekcijas vietā (lietojot subkutāni).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi, un blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās parādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Bieži	Pneimoniya, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, bronhīts, gastroenterīts, augšējo elpceļu infekcija, gripa, sinusīts, faringīts, <i>herpes zoster</i>
	Retāk	Krūškurvja infekcija, vulvovagināla kandidoze, orāla kandidoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Parestēzija
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Orofaringeālas sāpes, deguna aizlikums, klepus
	Nav zināms	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Tūpļa abscess, tūpļa fisūra, slikta dūša, dispepsija, aizcietējums, vēdera izplešanās, flatulence, hemoroīdi
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
	Ļoti reti	Hepatīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, nieze, ekzēma, eritēma, svīšana naktīs, akne
	Retāk	Folikulīts
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
	Bieži	Muskuļu spazmas, muguras sāpes, muskuļu vājums, sāpes ekstremitātēs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Drudzis, nogurums, reakcijas injekcijas vietā [#]
	Retāk	Drebuļi, saššanas sajūta

#

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietās

Reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot sāpes, tūsku, eritēmu vai niezi) tika ziņotas 5,1% pacientu, kuri saņēma subkutānu vedolizumabu (apvienotā drošuma datu analīze). Nevienam nebija nepieciešama pētāmās terapijas pārtraukšana vai devas shēmas izmaiņas. Lielākā daļa reakciju injekcijas vietā pārgāja 1-4 dienu laikā. Pēc subkutānas vedolizumaba lietošanas netika ziņots par anafilaksi.

Infekcijas

GEMINI 1 un 2 kontrolētajos intravenoza vedolizumaba pētījumos infekciju rādītājs bija 0,85 gadījumi uz pacientgadu vedolizumaba grupā un 0,70 gadījumi uz pacientgadu placebo grupā. Galvenokārt radās šādas infekcijas: nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts un urīnceļu infekcijas. Vairums pacientu turpināja vedolizumaba terapiju pēc infekcijas izārstēšanas.

GEMINI 1 un 2 kontrolētajos intravenoza vedolizumaba pētījumos nopietnu infekciju rādītājs bija 0,07 gadījumi uz pacientgadu vedolizumaba grupā un 0,06 gadījumi uz pacientgadu placebo grupā. Laika gaitā nenovēroja būtisku nopietnu infekciju rādītāja palielināšanos.

Kontrolētos un atklātos intravenoza vedolizumaba pētījumos pieaugušajiem ir ziņots par šādām nopietnām infekcijām: tuberkulozi, sepsi (ar dažiem letāliem gadījumiem), salmonelozes septicēmiju, listēriju meningītu un citomegalovīrusu kolītu.

Subkutāna vedolizumaba klīniskajos pētījumos infekciju rādītājs bija 0,26 gadījumi uz pacientgadu vedolizumaba grupā. Visbiežākās infekcijas bija nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, bronhīts un gripa.

Subkutāna vedolizumaba klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs bija 0,02 gadījumi uz pacientgadu subkutāna vedolizumaba grupā.

Intravenoza un subkutāna vedolizumaba klīniskajos pētījumos infekciju rādītājs vedolizumaba grupā ar $\text{KMI } 30 \text{ mg/m}^2$ un vairāk, bija augstāks nekā tiem, kuriem KMI bija zemāks par 30 mg/m^2 .

Intravenoza un subkutāna vedolizumaba klīniskajos pētījumos par nedaudz paaugstinātu smagu infekciju sastopamību tika ziņots vedolizumaba grupā pacientiem, kuri iepriekš bija pakļauti $\text{TNF}\alpha$ antagonistu terapijai, salīdzinot ar pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma $\text{TNF}\alpha$ antagonistu terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika lietotas devas intravenozi līdz 10 mg/kg (aptuveni 2,5 reizes pārsniedz ieteicamo devu). Klīniskajos pētījumos nenovēroja devu ierobežojošo toksicitāti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L04AG05

Darbības mehānisms

Vedolizumabs ir zarnu traktam selektīvas, imūnsupresīvas bioloģiskās zāles. Tā ir humanizēta monoklonālā antiViela, kas specifiski saistās ar $\alpha_4\beta_7$ integrīnu, ko galvenokārt ekspresē zarnu traktā mājotie T helperu subpopulācijas limfocīti. Piesaistoties pie noteiktu limfocītu $\alpha_4\beta_7$, vedolizumabs inhibē šo šūnu piesaistīšanos gļotādas adresīna šūnu adhēzijas molekulai-1 (MAdCAM-1 – *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), bet neinhibē piesaistīšanos asinsvadu šūnu adhēzijas molekulai-1 (VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 galvenokārt ekspresē zarnu endotēlija šūnas, un tam ir būtiska nozīme T limfocītu iemājošanā kuņģa-zarnu trakta audos. Vedolizumabs nesaistās ar $\alpha_4\beta_1$ un $\alpha_E\beta_7$ integrīnu un neietekmē to funkciju.

$\alpha_4\beta_7$ integrīnu ekspresē atsevišķa atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu grupa, kas galvenokārt migrē uz kuņģa-zarnu traktu (KZT) un izraisa čūlainam kolītam un Krona slimībai raksturīgo iekaisumu; abas šīs slimības ir hroniskas iekaisīgas KZT slimības, kurās piedalās imūnā sistēma. Vedolizumabs čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem mazina iekaisumu kuņģa-zarnu traktā. Vedolizumabs inhibē $\alpha_4\beta_7$ mijiedarbību ar MAdCAM-1 un novērš zarnās mājotie atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu migrāciju cauri asinsvadu endotēlijam parenhīmas audos ne-cilvēku sugas primātiem, kā arī ierosina atgriezenisku šo šūnu daudzuma pieaugumu 3 reizes perifērajās asinīs. No peles-žurkas iegūtais vedolizumaba priekštecis mazināja iekaisumu kuņģa-zarnu traktā *Saguinus oedipus* sugas pērtiķiem – čūlainā kolīta modelim.

Veseliem brīvprātīgajiem čūlainā kolīta vai Krona slimības pacientiem vedolizumabs nepalielina neitrofilo, bazofilo, eozinofilo leukocītu, B helperu un citotoksisko T limfocītu, kopējo atmiņas T helperu subpopulācijas limfocītu, monocītu un dabīgo galētājšūnu skaitu perifērajās asinīs, un netiek novērota leukocitoze.

Vedolizumabs neietekmēja imūnās sistēmas uzraudzību un centrālās nervu sistēmas iekaisuma procesu eksperimentālā autoimūnā encefalomiēlīta modelī ne-cilvēku sugas primātiem – multiplās sklerozes modelim. Vedolizumabs neietekmēja imūnās sistēmas atbildes reakciju, antigēnam saskaroties ar ādu un muskuļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turpretī vedolizumabs inhibēja imūnās sistēmas atbildes reakciju, ievadot antigēnu kuņģa-zarnu traktā veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Vedolizumaba terapijas laikā var attīstīties antivielas pret vedolizumabu, kas lielākoties ir neitralizējošas. Vedolizumaba antivielu veidošanās ir saistīta ar palielinātu vedolizumaba klīrensu un mazāku klīniskās remisijas līmeni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Intravenoza vedolizumaba klīniskajos pētījumos, lietojot devas diapazonā no 0,2 līdz 10 mg/kg, pacientiem novēroja > 95% $\alpha\beta_7$ receptoru piesātinājumu cirkulējošo limfocītu subpopulācijās, kas piedalās zarnu imūnās sistēmas uzraudzībā.

Vedolizumabs neietekmēja $CD4^+$ un $CD8^+$ plūsmu CNS, ko pierāda neizmainītā $CD4^+/CD8^+$ attiecība cerebrospinālajā šķidrumā pirms un pēc vedolizumaba ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem. Šie dati atbilst ar ne-cilvēku sugas primātiem veikto pētījumu rezultātiem, kuros netika konstatēta ietekme uz imūnās sistēmas uzraudzību CNS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Čūlainais kolīts- vedolizumabs intravenozai lietošanai

Intravenoza vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo (*Mayo*) skalas punktu skaits no 6 līdz 12 punktiem un endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2), tika pierādīts randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, izvērtējot efektivitātes mērķa kritērijus 6. nedēļā un 52. nedēļā (GEMINI 1). Iekļautajiem pacientiem anamnēzē bija neveiksmīga ārstēšana vismaz ar 1 standarta terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistu infliksimabu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju). Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas.

Lai izvērtētu 6. nedēļas mērķa kritērijus, 0. nedēļā un 2. nedēļā 374 pacientus dubultaklā veidā (3:2) randomizēja 300 mg vedolizumaba grupā vai placebo grupā. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisko atbildes reakciju (definēta kā pilnas Meijo skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli kombinācijā ar punktu skaita samazināšanos taisnās zarnas hemorāģijas apakšskālā par ≥ 1 punktu vai taisnās zarnas hemorāģijas apakšskalas absolūtais punktu skaits ≤ 1 punkts) 6. nedēļā. 2. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

2. tabula. GEMINI 1 efektivitātes rezultāti 6. nedēļā

Mērķa kritērijs	Placebo n = 149	Vedolizumabs n = 225
Klīniskā atbildes reakcija	26%	47%*
Klīniska remisija [§]	5%	17% [†]
Gļotādas sadzīšana [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Klīniska remisija: pilnas Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 punkti un nevienā atsevišķā apakšskālā punktu skaits nav > 1 punktu.

Gļotādas sadzīšana: Meijo endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≤ 1 punkts

Labvēlīgu vedolizumaba ietekmi uz klīnisko atbildes reakciju, remisiju un gļotādas sadzīšanu novēroja gan pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši TNF α antagonista terapiju, gan pacientiem, kuriem iepriekšēja terapija ar TNF α antagonistu bija neveiksmīga.

GEMINI 1 pētījumā vedolizumabu saņēma 2 pacientu grupas 0. nedēļā un 2. nedēļā: 1. grupas pacienti pēc dubultaklas randomizācijas saņēma vai nu 300 mg vedolizumaba, vai placebo, bet 2. grupas pacienti atklātā veidā lietoja 300 mg vedolizumaba. Lai izvērtētu efektivitāti 52. nedēļā, 373 pacientus no 1. un 2. grupas, kuri lietoja vedolizumabu un bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju 6. nedēļā, dubultaklā veidā randomizēja (1:1:1) 1 no turpmāk minētajām terapijas grupām 6. nedēļas sākumā: 300 mg vedolizumaba vienu reizi 8 nedēļās, 300 mg vedolizumaba vienu reizi 4 nedēļās vai placebo vienu reizi 4 nedēļās. Sākot ar 6. nedēļu, pacientiem, kuri bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju un

lietojuši kortikosteroīdus, bija jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 52. nedēļā. 3. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

3. tabula. GEMINI 1 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

Mērķa kritērijs	Placebo n = 126*	Vedolizumabs IV vienu reizi 8 nedēļās n = 122	Vedolizumabs IV vienu reizi 4 nedēļās n = 125
Klīniska remisija	16%	42% [†]	45% [†]
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija [†]	24%	57% [†]	52% [†]
Gļotādas sadzīšana	20%	52% [†]	56% [†]
Ilgstoša klīniskā remisija [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [‡]	14%	31% [§]	45% [†]

*Placebo grupā ietilpa tās personas, kas saņēma vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas placebo grupā, un no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai lietoja placebo.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[†]Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija: klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

[#]Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

[‡]Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu, sākot ar 6. nedēļu, un kuriem 52. nedēļā konstatēja klīnisku remisiju. Pacientu skaits placebo grupā bija n = 72, grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās – n = 70, un grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās – n = 73.

Papildu analīzēs iegūti papildu dati par galvenajām pētītajām apakšpopulācijām. Aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija neveiksmīga iepriekšēja terapija ar TNF α antagonistu. No šiem pacientiem 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 37% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās, 35% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās, un 5% pacientu placebo grupā. Pacientu populācijai ar iepriekšēju neveiksmīgu TNF α antagonista terapiju, kura lietoja vedolizumabu vienu reizi 8 nedēļās, vienu reizi 4 nedēļās un placebo, novēroja ilgstošas klīniskās atbildes reakcijas uzlabošanos (attiecīgi 47%, 43%, 16%), gļotādas sadzīšanas uzlabošanos (attiecīgi 42%, 48%, 8%), ilgstošas klīniskās remisijas uzlabošanos (attiecīgi 21%, 13%, 3%) un klīniskās remisijas bez kortikosteroīdu lietošanas uzlabošanos (attiecīgi 23%, 32%, 4%).

Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas 6. nedēļā, turpināja piedalīties pētījumā un lietoja vedolizumabu vienu reizi 4 nedēļās. Klīnisko atbildes reakciju atbilstoši saīsinātajām Meijo skalām 10. nedēļā un 14. nedēļā sasniedza lielāks pacientu procentuālais īpatsvars vedolizumaba grupā (attiecīgi 32% un 39%) salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 15% un 21%).

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (VSDK) novērtēja, izmantojot Iekaisīgas zarnu slimības anketu (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) – slimībai specifisku instrumentu, un SF-36 un EQ-5D, kas ir vispārēji instrumenti. Papildu analīzē konstatēja klīniski nozīmīgu uzlabošanos vedolizumaba grupās, un šī uzlabošanās 6. nedēļā un 52. nedēļā bija būtiski lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu, izvērtējot EQ-5D un EQ-5D VAS skalas punktu skaitu, visas IBDQ apakšskalas (zarnu trakta simptomu, sistēmisko funkciju, emocionālo funkciju un sociālo funkciju) un visas SF-36 apakšskalas, tai skaitā Fizisko komponentu kopsavilkumu (PCS – *Physical Component Summary*) un Psihisko komponentu kopsavilkumu (MCS – *Mental Component Summary*).

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuriem atbildes reakcija uz vedolizumaba terapiju, lietojot to vienu reizi 8 nedēļās, bija izzudusi, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem 28. nedēļā un 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 25% pacientu.

Pacientus, kuri klīnisko atbildes reakciju sasniedza pēc vedolizumaba lietošanas 0. nedēļā un 2. nedēļā un kuros pēc tam randomizēja placebo grupā (no 6 līdz 52 nedēļām), un kuriem izzuda atbildes

reakcija, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem klīnisko remisiju līdz 28. nedēļai sasniedza 45% pacientu un līdz 52. nedēļai – 36% pacientu.

Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā vedolizumaba terapijas ieguvumus atbilstoši novērtējumam pēc saīsinātās Meijo skalas – klīnisko remisiju un klīnisko atbildes reakciju, konstatēja līdz 196. nedēļai.

Čūlainais kolīts - vedolizumabs subkutānai lietošanai

Subkutāna vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo (*Mayo*) skalas punktu skaits no 6 līdz 12 punktiem un endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≥ 2), tika pierādīts randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, izvērtējot efektivitātes mērķa kritērijus 52. nedēļā (VISIBLE 1). VISIBLE 1 iekļautajiem pacientiem ($n = 383$) anamnēzē bija neveiksmīga ārstēšana vismaz ar 1 standarta terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju). Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas.

Pacientus, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju uz atklāto ārstēšanu ar intravenozu vedolizumabu, 6. nedēļā varēja randomizēt. Lai novērtētu 52. nedēļas mērķa kritērijus, 216 (56,4%) pacienti tika randomizēti un ārstēti pēc dubultakla principa (2:1:1), saņemot 1 no šādām shēmām: 108 mg vedolizumaba subkutāni vienu reizi 2 nedēļās, 300 mg vedolizumaba intravenozi vienu reizi 8 nedēļās vai placebo.

Pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji vedolizumaba un placebo grupās bija līdzīgi. Sākotnējais Meijo (*Mayo*) skalas punktu skaits bija no 9 līdz 12 punktiem (smags čūlainais kolīts) aptuveni 62%, un no 6 līdz 8 punktiem (vidēji smags čūlainais kolīts) aptuveni 38% pacientu no kopējās pētījuma populācijas.

Primārais mērķa kritērijs – klīniskā remisija – bija definēts kā pilnas Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 punktiem un nevienā atsevišķā apakšskalā punktu skaits nav > 1 punktu 52. nedēļā pacientiem, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju 6. nedēļā intravenoza vedolizumaba indukcijas ārstēšanā. Klīniskā atbildes reakcija bija definēta kā pilnas Meijo skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 3 punktiem un $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli kombinācijā ar punktu skaita samazināšanos taisnās zarnas hemorāģijas apakšskalā par ≥ 1 punktu vai taisnās zarnas hemorāģijas apakšskalas absolūtais punktu skaits ≤ 2 punkti un nevienā atsevišķā apakšskalā > 1 punktu.

4. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

4. tabula. VISIBLE 1 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

Mērķa kritērijs ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumabs s.c. 108 mg vienu reizi 2 nedēļās n = 106	Vedolizumabs i.v. 300 mg vienu reizi 8 nedēļās n = 54	Paredzamā ^c ārstēšanas atšķirība (95% TI) Vedolizumabs s.c., salīdzinot ar placebo	P-vērtība ^c
Klīniska remisija ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Gļotādas sadzīšana ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Ilgstoša klīniskā remisija ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NN)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NN)

^aMērķa kritēriji norādīti tādā secībā, kā tika veikta fiksētās sekvences testēšana I tipa kļūdas kontrolei 5%

^bPlacebo grupā ietilpa personas, kuras saņēma intravenozu vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas, lai saņemtu placebo no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai.

^cParedzamā ārstēšanas atšķirība un p-vērtība visiem mērķa kritērijiem pamatojas uz Kōhrāna-Mantela-Heinzela (*Cochrane-Mantel-Haenszel*) metodi.

^dKlīniskā remisija: 52. nedēļā pilnas Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 punkti un nevienā atsevišķā apakšskālā punktu skaits nav > 1 punktu.

^eGļotādas sadzīšana: Meijo endoskopiskās apakšskalas punktu skaits ≤ 1 punktu.

^fIlgstoša klīniskā atbildes reakcija: klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

^gIlgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija 6. nedēļā un 52. nedēļā.

^hKlīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu un kuriem 52. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientu skaits, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī bija n = 24, placebo grupā, grupā, n = 45 subkutāna vedolizumaba grupā un n = 21 intravenoza vedolizumaba grupā.

NN = nenožīmīgs (2-pusēja p-vērtība > 0,05)

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji tika analizēti pacientu apakšgrupās, kuriem bija neveiksmīga iepriekšēja TNFα antagonista terapija (37%; n = 80) un kuri iepriekš nebija ārstēti ar TNFα antagonistu (63%; n=136). Pētījuma rezultāti pacientu apakšgrupās, kuri ārstēti ar placebo un subkutānu vedolizumabu, apkopoti 5.tabulā

5. tabula. VISIBLE 1 pētījuma rezultāti 52. nedēļā analizēti pēc atbildes reakcijas un iepriekšēju TNF α antagonista terapiju

	Ārstēšana vienu reizi 2 nedēļās	
	Placebo	Vedolizumabs s.c. 108 mg
Neveiksmīga iepriekšēja TNFα antagonista terapija	n = 19	n = 39
Klīniska remisija	5,3%	33,3%
Gļotādas sadzīšana	5,3%	46,2%
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija	15,8%	66,7%
Ilgstoša klīniskā remisija	0%	2,6%
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ^a	8,3%	27,3%
Neārstēti ar TNFα antagonistu	n = 37	n = 67
Klīniska remisija	18,9%	53,7%
Gļotādas sadzīšana	29,7%	62,7%
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija	35,1%	62,7%
Ilgstoša klīniskā remisija	8,1%	22,4%
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ^b	8,3%	30,4%

^aPacienti, kuriem iepriekšēja terapija ar TNF α antagonistu bija neveiksmīga un kuri lietoja perorāli kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī bija n = 12 placebo grupā un n = 22 subkutāna vedolizumaba grupā.

^bPacienti, kuri netika ārstēti ar TNF α antagonistu un kuri lietoja perorāli kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī bija n = 12 placebo grupā un n = 23 subkutāna vedolizumaba grupā.

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (*Health related quality of life* – HRQL) novērtēja, izmantojot Iekaisīgas zarnu slimības anketu (IBDQ), slimībai specifisku instrumentu, un EuroQol-5 dimensiju (EQ-5D, ieskaitot EQ5D VAS), kas ir atvasināti novērtējumi. Darba produktivitāte tika vērtēta pēc darba produktivitātes un aktivitātes samazināšanās aptaujas (WPAI-UC *Work Productivity and Activity Impairment*). Pacientiem, kuri ārstēti ar subkutānu vedolizumabu, 52. nedēļā uzlabošanās pēc IBDQ, EQ-5 un WPAI-UC skalām saglabājās lielākā apmērā nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuri pabeidza VISIBLE 1, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, lai novērtētu subkutāna vedolizumaba ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pacientiem ar čūlaino kolītu vai Krona slimību.

Atklātajā pagarinājuma pētījumā klīniska remisija tika definēta kā daļējs Meijo skalas punktu skaits ≤ 2 un apakšskalas punktu skaita > 1 neesamība.

Šajā atklātajā pagarinājuma pētījumā pacientiem ar čūlaino kolītu klīniska remisija tika novērota līdz 264 nedēļām ilgi.

No pacientiem, kuri pabeidza VISIBLE 1 un saņēma vedolizumaba uzturošo terapiju subkutāni, klīniskas remisijas rādītājs pēc 100 terapijas nedēļām bija 75,4% (52/69).

No pacientiem, kuri pabeidza VISIBLE 1 un saņēma vedolizumaba uzturošo terapiju intravenozi, klīniskas remisijas rādītājs pēc 100 terapijas nedēļām (52 intravenozas ārstēšanas nedēļām un 48 subkutānas ārstēšanas nedēļām) bija 68,6% (24/35).

Pacienti, kuri VISIBLE 1 nerasniedza klīnisku atbildes reakciju 6. nedēļā, saņēma trešo 300 mg vedolizumaba devu intravenozas infūzijas veidā. No pacientiem, kuri 6. nedēļā saņēma trešo 300 mg vedolizumaba devu intravenozas infūzijas veidā, 79,7% (114/143) sasniedza klīnisku atbildes reakciju 14. nedēļā. Pacientus, kuri sasniedza klīnisku atbildes

reakciju 14. nedēļā, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā un saņēma 108 mg vedolizumaba subkutāni vienu reizi 2 nedēļās. No šiem pacientiem pēc 62 terapijas nedēļām (14 intravenozas ārstēšanas nedēļām un 48 subkutānas ārstēšanas nedēļām) klīniskas remisijas rādītājs bija 35,5% (38/107).

Pacienti VISIBLE 1 pētījumā, kuri priekšlaicīgi pārtrauca dalību neveiksmīgas terapijas dēļ, varēja piedalīties arī atklātajā pagarinājuma pētījumā un katru nedēļu subkutāni saņemt 108 mg vedolizumaba. Pēc 48 subkutānas ārstēšanas nedēļām atklātajā pagarinājuma pētījumā klīniskas remisijas rādītājs bija 16,0% (4/25).

Krona slimība – vedolizumabs intravenozai lietošanai

Intravenoza vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indeksa [CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*] punktu skaits diapazonā no 220 līdz 450), tika izvērtēts 2 pētījumos (GEMINI 2 un 3). Iekļautajiem pacientiem anamnēzē bija neveiksmīga ārstēšana ar vismaz 1 standarta medikamentu, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistiem (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju). Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo kortikosteroīdu, imūnmodulatoru un antibakteriālo līdzekļu devas.

GEMINI 2 pētījums bija randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā efektivitātes mērķa kritēriji tika izvērtēti 6. nedēļā un 52. nedēļā. Pacienti (n = 368) dubultaklā veidā (3:2) tika randomizēti grupā, kas saņēma 2 300 mg vedolizumaba devas 0. nedēļā un 2. nedēļā, vai grupā, kas 0. nedēļā un 2. nedēļā saņēma placebo. 2 primārie mērķa kritēriji bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisko remisiju (kas definēta kā CDAI skalas punktu skaits ≤ 150 punkti) 6. nedēļā un pacientu procentuālais īpatsvars ar pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju (kas definēta kā CDAI skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 100 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 6. nedēļā (skatīt 6. tabulu).

GEMINI 2 pētījumā bija 2 pacientu grupas, kas vedolizumabu saņēma 0. nedēļā un 2. nedēļā: 1. grupas pacienti pēc dubultaklas randomizācijas saņēma vai nu 300 mg vedolizumaba, vai placebo, bet 2. grupas pacienti atklātā veidā lietoja 300 mg vedolizumaba. Lai izvērtētu efektivitāti 52. nedēļā, 461 pacientu no 1. un 2. grupas, kuri lietoja vedolizumabu un bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju (definēta kā CDAI skalas punktu skaita samazināšanās par ≥ 70 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 6. nedēļā, dubultaklā veidā randomizēja (1:1:1) 1 no turpmāk minētajām terapijas grupām 6. nedēļas sākumā: 300 mg vedolizumaba vienu reizi 8 nedēļās, 300 mg vedolizumaba vienu reizi 4 nedēļās vai placebo vienu reizi 4 nedēļās. Pacientiem, kuri 6. nedēļā bija sasnieguši klīnisko atbildes reakciju, bija jāuzsāk pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 52. nedēļā (skatīt 7. tabulu).

GEMINI 3 pētījums bija otrs randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kura 6. nedēļā un 10. nedēļā tika izvērtēta efektivitāte pacientu apakšgrupai, kurai anamnēzē bijusi vismaz 1 neveiksmīga standarta terapija un neveiksmīga terapija ar TNF α antagonistu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju), kā arī visai populācijai, kurā iekļāva arī pacientus, kuriem anamnēzē bijusi vismaz 1 neveiksmīga standarta terapija un kas iepriekš nebija saņēmuši TNF α antagonista terapiju. Pacientus (n = 416), no kuriem aptuveni 75% iepriekš bijusi neveiksmīga terapija ar TNF α antagonistu, dubultaklā veidā (1:1) randomizēja grupā, kas 0., 2. un 6. nedēļā saņēma 300 mg vedolizumaba, vai grupā, kas 0., 2. un 6. nedēļā saņēma placebo. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju 6. nedēļā pacientu apakšpopulācijā, kurai bijusi neveiksmīga TNF α antagonista terapija. Kā norādīts 6. tabulā, lai gan primārais mērķa kritērijs netika sasniegts, papildu analizēs konstatēja klīniski nozīmīgus rezultātus.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti GEMINI 2 un 3 pētījumā 6. nedēļā un 10. nedēļā

Pētījums	Placebo	Vedolizumabs IV
Mērķa kritērijs		
GEMINI 2 pētījums		
Klīniska remisija, 6. nedēļa		
Kopumā	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija, 6. nedēļa		
Kopumā	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	30% (n = 76)	42% (n = 109)
CRO izmaiņas serumā 6. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, mediāna (μ g/ml)		
Kopumā [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 pētījums		
Klīniska remisija, 6. nedēļa		
Kopumā [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klīniska remisija, 10. nedēļa		
Kopumā	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Ilgstoša klīniskā remisija ^{#,¶}		
Kopumā	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā		
Kopumā [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Neveiksmīga TNF α antagonista/-u terapija [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Neārstēts ar TNF α antagonistu/-iem [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]nav statistiski ticams.

[‡]atbilstoši iepriekš noteiktai statistiskās analīzes procedūrai sekundārais mērķa kritērijs jāuzskata par pētniecisku.

[§]nav statistiski ticams, tāpēc citi mērķa kritēriji netika statistiski pārbaudīti.

n = 157 placebo grupā un n = 158 vedolizumaba grupā.

[#]Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija 6. nedēļā un 10. nedēļā.

[^]Pētnieciskais mērķa kritērijs.

7. tabula. GEMINI2 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

	Placebo n = 153*	Vedolizumabs IV vienu reizi 8 nedēļās n = 154	Vedolizumabs IV vienu reizi 4 nedēļās n = 154
Klīniska remisija	22%	39% [†]	36% [‡]
Pastiprināta klīniskā atbildes reakcija	30%	44% [‡]	45% [‡]
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Ilgstoša klīniskā remisija [¶]	14%	21%	16%

*Placebo grupā ietilpa personas, kas saņēma vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas placebo grupā, un no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai lietoja placebo.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu, sākot ar 6. nedēļu, un kuriem 52. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientu skaits placebo grupā bija n = 82, grupā, kas vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās – n = 82, un grupā, kas vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās – n = 80

Ilgstoša klīniskā remisija: klīniskā remisija ≥ 80% pētījuma vizīšu, tai skaitā pēdējā vizītē (52. nedēļā).

Papildu analīzes pārbaudīja vienlaicīgu kortikosteroīdu un imūnmodulatoru iedarbību uz remisijas indukciju, lietojot vedolizumabu. Kombinētā terapija, jo īpaši lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem, izrādījās efektīvāka Krona slimības remisijas indukcijai nekā vedolizumaba monoterapija vai lietošana vienlaicīgi kopā ar imūnmodulatoriem, kas uzrādīja mazāku atšķirību no placebo remisijas indukcijas rādītājos. GEMINI 2 pētījumā klīniskās remisijas rādītājs 6. nedēļā bija 10% (atšķirība no placebo 2%, 95% TI: -6, 10), lietojot bez kortikosteroīdiem, salīdzinot ar 20% (atšķirība no placebo 14%, 95% TI: -1, 29), lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Gemini 3 pētījumā 6. un 10. nedēļā attiecīgie klīniskās remisijas rādītāji bija 18% (atšķirība no placebo 3%, 95% TI: -7, 13) un 22% (atšķirība no placebo 8%, 95% TI: -3, 19), lietojot bez kortikosteroīdiem, salīdzinot attiecīgi ar 20% (atšķirība no placebo 11%, 95% TI: 2, 20) un 35% (atšķirība no placebo 23%, 95% TI: 12, 33), lietojot vienlaicīgi ar kortikosteroīdiem. Šādu ietekmi novēroja, neatkarīgi no tā, vai vienlaicīgi lietoja imūnmodulatorus.

Papildu analīzēs iegūti papildu dati par galvenajām pētītajām apakšpopulācijām. GEMINI 2 pētījumā aptuveni pusei pacientu iepriekš bija bijusi neveiksmīga TNFα antagonista terapija. No šiem pacientiem 52. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 28% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja reizi 8 nedēļās, 27% pacientu grupā, kurā vedolizumabu lietoja reizi 4 nedēļās, un 13% pacientu placebo grupā. Pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju sasniedza attiecīgi 29%, 38%, 21% un klīnisku remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas – attiecīgi 24%, 16%, 0%.

Pacienti, kuriem GEMINI 2 pētījumā netika konstatēta atbildes reakcija 6. nedēļā, turpināja piedalīties pētījumā un lietoja vedolizumabu vienu reizi 4 nedēļās. Pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju 10. nedēļā un 14. nedēļā sasniedza lielāks pacientu proporcionālais īpatsvars vedolizumaba grupā – attiecīgi 16% un 22%, salīdzinājumā ar placebo grupu – attiecīgi 7% un 12%. Šajos laika punktos nebija klīniski nozīmīgas atšķirības starp ārstēšanas grupām attiecībā uz klīnisko remisiju. Analizējot klīnisko remisiju 52. nedēļā pacientiem, kuriem 6. nedēļā nebija atbildes reakcijas, bet tā tika sasniegta 10. nedēļā vai 14. nedēļā, tika konstatēts, ka pacientiem ar Krona slimību, kuriem nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu var būt lietderīga vedolizumaba devas ievadīšana 10. nedēļā.

GEMINI 2 pētījuma papildu analīzē atklāja klīniski nozīmīgu uzlabošanos grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās, un grupā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 8 nedēļās, un šī uzlabošanās bija nozīmīgi lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu laika posmā no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai, izvērtējot EQ-5D un EQ-5D VAS skalas punktu skaitu, kopējo IBDQ skalas punktu skaitu un IBDQ apakšskalā par zarnu trakta simptomiem un sistēmisko funkciju punktu skaitu.

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuriem bija izzudusi atbildes reakcija uz terapiju, GEMINI 2 pētījumā lietojot vedolizumabu vienu reizi 8 nedēļās, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu

lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem 28. nedēļā klīnisko remisiju sasniedza 23% pacientu, bet 52. nedēļā – 32% pacientu.

Pacientus, kuri klīnisko atbildes reakciju sasniedza pēc vedolizumaba lietošanas 0. nedēļā un 2. nedēļā un kurus pēc tam randomizēja placebo grupā (no 6 līdz 52 nedēļām), un kuriem izzuda atbildes reakcija, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā vedolizumabu lietoja vienu reizi 4 nedēļās. No šiem pacientiem klīnisko remisiju līdz 28. nedēļai sasniedza 46% pacientu un līdz 52. nedēļai - 41% pacientu.

Šajā atklātajā pētījuma pagarinājumā klīnisko remisiju un klīnisko atbildes reakciju pacientiem novēroja līdz 196 nedēļām.

Krona slimība -vedolizumabs subkutānai lietošanai

Subkutāna vedolizumaba efektivitāte un drošums, ārstējot pieaugušus pacientus ar vidēji smagu un smagu Krona slimību (CDAI novērtējuma punktu skaits diapazonā no 220 līdz 450), tika izvērtēts randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, novērtējot mērķa kritērijus 52. nedēļā (VISIBLE 2). VISIBLE 2 iekļautajiem pacientiem (n = 644) anamnēzē bija nepietiekoša atbildes reakcija, atbildes reakcijas zudums vai nepanesība vismaz uz 1 standarta terapiju, tai skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un/vai TNF α antagonistu (ieskaitot pacientus ar primāru rezistenci pret terapiju) vai tās nepanesība. Vienlaicīgi drīkstēja lietot stabilas perorālo aminosalicilātu, kortikosteroīdu un/vai imūnmodulatoru devas.

Pacientus, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju uz atklāto ārstēšanu ar intravenozu vedolizumabu, 6. nedēļā varēja randomizēt. Lai novērtētu 52. nedēļas mērķa kritērijus, 409 (64%) pacienti tika randomizēti un ārstēti pēc dubultakla principa (2:1), saņemot 108 mg vedolizumabu subkutāni vienu reizi 2 nedēļās vai placebo (n = 134) vienu reizi 2 nedēļās.

Pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji vedolizumaba grupās un placebo bija līdzīgi. Sākotnējais CDAI bija > 330 (smaga Krona slimība) aptuveni 41% un $\leq$ 330 (vidēji smaga Krona slimība) aptuveni 59% pacientu no kopējās pētījumā populācijas.

Sākot ar 6. nedēļu, pacientiem, kuri bija sasnieguši klīnisku atbildes reakciju (definēta, kā $\geq$ 70 punktu samazināšanās pēc CDAI skalas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) un saņēma kortikosteroīdus, bija jāuzsāk kortikosteroīdu devas samazināšana. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisku remisiju (pēc CDAI skalas $\leq$ 150) 52. nedēļā. Sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar pastiprinātu klīnisko atbildes reakciju ($\geq$ 100 punktu samazināšanās pēc CDAI skalas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) 52. nedēļā, pacientu īpatsvars ar klīnisko remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas (pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī, pārtrauca kortikosteroīdu lietošanu un sasniedza klīnisko remisiju) 52. nedēļā un iepriekš ar TNF α antagonistiem neārstēto pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisko remisiju (pēc CDAI skalas $\leq$ 150) 52. nedēļā.

8. tabulā norādīti primāro un sekundāro mērķa kritēriju izvērtējuma rezultāti.

8. tabula. VISIBLE 2 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā

Mērķa kritērijs*	Placebo† n = 134	Vedolizumabs s.c. 108 mg vienu reizi 2 nedēļās n = 275	Paredzamā‡ ārstēšanas atšķirība (95% TI) Vedolizumabs s.c., salīdzinot ar placebo	P-vērtība‡
Klīniska remisija§	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija#	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NN)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas**	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002††
Klīniskā remisija ar TNFα antagonistiem neārstētiem pacientiem††	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591††

*Mērķa kritēriji norādīti tādā secībā kā tika veikta fiksētās sekvences testēšana I tipa kļūdas kontrolei 5% Placebo grupā ietilpa personas, kuras saņēma intravenozu vedolizumabu 0. nedēļā un 2. nedēļā un tika randomizētas, lai saņemtu placebo no 6. nedēļas līdz 52. nedēļai.

‡Paredzamā ārstēšanas atšķirība un p-vērtība visiem mērķa kritērijiem pamatojas uz Kahrāna-Mantela-Heinzela (*Cochrane-Mantel-Haenszel*) metodi.

§Klīniskā remisija: pēc CDAI skalas ≤ 150 52. nedēļā.

#Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija: ≥ 100 punktu samazināšanās pēc CDAI skalas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (0.nedēļā).

**Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas: pacienti, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī un pārtrauca to lietošanu un kuriem 52. nedēļā bija klīniska remisija. Pacientu skaits, kuri perorāli lietoja kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī bija n = 44 placebo grupā un n = 95 subkutāna vedolizumaba grupā.

††Klīniskā remisija (pēc CDAI skalas ≤ 150 52. nedēļā) ar TNFα antagonistiem neārstētiem pacientiem (n = 63 placebo grupā; n = 107 subkutāna vedolizumaba grupā)

NN = nenozīmīgs (2-pusēja p-vērtība > 0,05).

Primārie un sekundārie mērķa kritēriji tika analizēti pacientu apakšgrupās iepriekš ar TNFα antagonistiem neārstētiem pacientiem (42%; n = 170), pacientiem, kuriem iepriekšēja ārstēšana ar TNFα antagonistiem bija neveiksmīga (51%; n = 210) un kuri iepriekš ārstēti ar TNFα antagonistiem, bet netika novērota neveiksmīga terapija (7%; n = 29). Pētījuma rezultāti pacientu apakšgrupās, kuri ārstēti ar placebo un subkutānu vedolizumabu, apkopoti 9. un 10. tabulā

9. tabula. VISIBLE 2 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā ar TNFα antagonistiem neārstētiem pacientiem

Mērķa kritērijs	Placebo n = 63	Vedolizumabs s.c. 108 mg vienu reizi 2 nedēļās n = 107	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) Vedolizumabs s.c., salīdzinot ar placebo
Klīniska remisija	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas**	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

**Pacienti, kuri iepriekš netika ārstēti ar TNFα antagonistu un kuri lietoja perorāli kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī, bija n = 22 placebo grupā un n = 39 subkutāna vedolizumabu grupā.

10. tabula. VISIBLE 2 efektivitātes rezultāti 52. nedēļā pacientiem, kam ārstēšana ar TNFα antagonistiem bija neveiksmīga

Mērķa kritērijs	Placebo n = 59	Vedolizumabs s.c. 108 mg vienu reizi 2 nedēļās n = 151	Ārstēšanas atšķirība (95% TI) Vedolizumabs s.c., salīdzinot ar placebo
Klīniska remisija	28,8%	46,4%	17,6 (3,8, 31,4)
Ilgstoša klīniskā atbildes reakcija	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8, 18,2)
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2, 54,5)

** Pacienti, kuriem iepriekšēja ārstēšana ar TNFα antagonistu bija neveiksmīga un kuri lietoja perorāli kortikosteroīdus sākotnējā stāvoklī bija n = 20 placebo grupā un n = 52 subkutāna vedolizumaba grupā.

HRQOL novērtēja, izmantojot IBDQ, slimībai specifisku instrumentu, un EQ-5D (ieskaitot EQ5D VAS), kas ir atvasināts mērījums. Darba produktivitāte tika vērtēta pēc WPAI-CD. Pacientiem, kuri ārstēti ar subkutānu vedolizumabu, 52. nedēļā uzlabošanās pēc IBDQ, EQ-5 un WPAI-CD skalām saglabājās lielākā apmērā nekā pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījuma pagarinājums

Pacientus, kuri pabeidza VISIBLE 2, varēja iekļaut atklātā pētījuma pagarinājumā, lai novērtētu subkutāna vedolizumaba ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pacientiem ar čūlaino kolītu vai Krona slimību.

Atklātajā pagarinājuma pētījumā klīniska remisija tika definēta kā Hārvija-Bredšova indeksa (HBI – *Harvey-Bradshaw Index*) punktu skaits < 4.

Šajā atklātajā pagarinājuma pētījumā pacientiem ar Krona slimību klīniska remisija tika novērota līdz 264 nedēļām ilgi.

No pacientiem, kuri pabeidza VISIBLE 2 un saņēma vedolizumaba uzturošo terapiju subkutāni, klīniskas remisijas rādītājs pēc 100 terapijas nedēļām (intravenoza ievadīšana, kam seko uzturēšana ar subkutānām injekcijām) atklātajā pagarinājuma pētījumā bija 58,2% (92/158).

Pacientiem VISIBLE 2 pētījumā, kuriem 6. nedēļā nebija sasniegta klīniskā atbildes reakcija, 6. nedēļā bija jāsaņem trešā vedolizumaba 300 mg deva intravenozas infūzijas veidā. No pacientiem, kuri 6. nedēļā saņēma trešo vedolizumaba 300 mg devu intravenozas infūzijas veidā, 65,1% (125/192) sasniedza klīnisko atbildes reakciju 14. nedēļā. Pacienti, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju 14. nedēļā, varēja piedalīties arī atklātajā pagarinājuma pētījumā un katru 2. nedēļu subkutāni saņemt 108 mg vedolizumaba. No šiem pacientiem pēc 62 terapijas nedēļām (14 intravenozas ārstēšanas nedēļām un 48 subkutānas ārstēšanas nedēļām) klīniskas remisijas rādītājs bija 49,2% (58/118).

Pacienti VISIBLE 2 pētījumā, kuri priekšlaicīgi pārtrauca dalību neveiksmīgas terapijas dēļ, bija tiesīgi piedalīties arī atklātajā pagarinājuma pētījumā un katru nedēļu subkutāni saņemt 108 mg vedolizumaba. Pēc 48 subkutānas ārstēšanas nedēļām atklātajā pagarinājuma pētījumā klīniskas remisijas rādītājs bija 17,6% (12/68).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus vedolizumabam 1 vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas un vairāku vedolizumaba devu farmakokinētika ir pētīta veselām personām un pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu un Krona slimību.

Uzsūkšanās

0. un 2. nedēļā ievadot 300 mg vedolizumaba intravenozi 30 minūšu intravenozas infūzijas veidā, vidējā minimālā koncentrācija serumā 6. nedēļā bija 27,9 µg/ml ($SD \pm 15,51$) čūlainā kolīta pacientiem un 26,8 µg/ml ($SD \pm 17,45$) Krona slimības pacientiem. Intravenoza vedolizumaba pētījumos, sākot ar 6. nedēļu pacienti saņēma 300 mg vedolizumaba intravenozi vienu reizi 8 vai 4 nedēļās. Pacientiem ar čūlaino kolītu vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 11,2 µg/ml ($SD \pm 7,24$) un 38,3 µg/ml ($SD \pm 24,43$). Pacientiem ar Krona slimību vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi 13,0 µg/ml ($SD \pm 9,08$) un 34,8 µg/ml ($SD \pm 22,55$).

Pētījumos pacienti ar čūlaino kolītu vai Krona slimību, kuri saņēma subkutānu vedolizumabu, sākot ar 6. nedēļu saņēma 108 mg subkutāna vedolizumaba vienu reizi 2 nedēļās. Vidējā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija 35,8 µg/ml ($SD \pm 15,2$) pacientiem ar čūlaino kolītu un 31,4 µg/ml ($SD \pm 14,7$) pacientiem ar Krona slimību. Vedolizumaba biopieejamība pēc vienas devas lietošanas subkutāni, bija apmēram 75%. Laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas serumā (t_{max}) sasniegšanai bija 7 dienas (robežās no 3 līdz 14 dienām), un vidējā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija 15,4 µg/ml ($SD \pm 3,2$).

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vedolizumaba izklijes tilpums ir aptuveni 5 litri. Vedolizumaba saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav pētīta. Vedolizumabs ir terapijā izmantojama monoklonālā antivielā, un tās saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav paredzama.

Vedolizumabs pēc intravenozas ievadīšanas nešķērso hematoencefālisko barjeru. Pēc 450 mg vedolizumaba ievadīšanas veselām personām tas netika konstatēts cerebrospīnālajā šķidrumā.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzes kas pamatojas uz intravenoziem un subkutāniem datiem, liecina, ka vedolizumaba klīrenss ir aptuveni 0,162 l/dienā (pa lineāru eliminācijas ceļu) un seruma eliminācijas pusperiods – 26 dienas. Precīzs vedolizumaba eliminācijas ceļš nav zināms. Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka lai gan zema albumīna koncentrācija, palielināts ķermeņa svars un iepriekšēja terapija ar anti-TNF zālēm var palielināt vedolizumaba klīrensu, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Linearitāte

Vedolizumabam raksturīga lineāra farmakokinētika seruma koncentrācijās, kas pārsniedz 1 µg/ml.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīžu rezultātiem, vecums neietekmē vedolizumaba klīrensu čūlainā kolīta un Krona slimības pacientiem. Oficiāli pētījumi par nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi uz vedolizumaba farmakokinētiku nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ilgtermiņa vedolizumaba pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu iespējamu kancerogenitāti, nav veikti, jo nepastāv modeļi, kas farmakoloģiski reaģē uz monoklonālajām antivielām. 13 un 26 nedēļu ilgos toksikoloģijas pētījumos ar sugām, kurām novēro farmakoloģisku reakciju (*Macaca fascicularis* pērtiķiem), nebija pierādījumu par šūnu hiperplāziju vai sistēmisku imūnmodulāciju, kas varētu būt saistīta ar onkoģenēzi. Turklāt vedolizumabam netika atklāta citotoksiska ietekme uz cilvēka audzēja šūnu līniju, kas ekspresē $\alpha_4\beta_7$ integrīnu, vai arī ietekme uz tās proliferācijas ātrumu *in vitro*.

Specifiski vedolizumaba fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar *Macaca fascicularis* pērtiķiem nevarēja izdarīt secinājumus par tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Ņemot vērā, ka vedolizumabs nesaistījās ar tēviņu reproduktīvo orgānu audiem pērtiķiem un cilvēkiem un pelēm ar eliminētu β_7 integrīnu tēviņu fertilitāte nemainījās, nav paredzama vedolizumaba ietekme uz vīriešu fertilitāti.

Ievadot vedolizumabu grūsnām *Macaca fascicularis* pērtiķu mātītēm gandrīz visu gestācijas laiku, netika iegūti pierādījumi par teratogenitāti, ietekmi uz zīdaiņu prenatālo vai postnatālo attīstību līdz 6 mēnešu vecumam. Vedolizumabs zemā koncentrācijā (< 300 µg/l) tika konstatēts pienā 28. dienā pēc atnešanās 3 no 11 *Macaca fascicularis* pērtiķu mātītēm, kas vienu reizi 2 nedēļās tika ārstētās ar 100 mg/kg vedolizumaba; zāles pienā netika konstatētas nevienam dzīvniekam, kas lietoja devu 10 mg/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (E 330)
Nātrija citrāta dihidrāts (E 331)
L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Pilnšļircis vai pildspalvveida pilnšļircis uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.

Ja nepieciešams, atsevišķu pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt ārpus ledusskapja pasargājot no gaismas istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 7 dienām. Nelietot pilnšļirci un pildspalvveida pilnšļirci, ja tā bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šķīdums injekcijām ir iepildīts 1. tipa stikla 1 ml šļircē ar fiksētu 27 G x 1,27 cm izmēra adatu. Šļircei ir gumijas adatas aizsargs, kas ievietots plastmasas vāciņā, un gumijas aizbāznis.

Pilnšļirce vedolizumaba lietošanai subkutāni ir reizes deva, vienreizējai lietošanai paredzēta zāļu ievadīšanas sistēma manuālai injekcijas veikšanai. Katra pilnšļirce ir aprīkota ar drošuma ierīci, kas iedarbojas izstiepjot un noslēdzot aizsargu pāri adatai, kad injekcija ir pabeigta.

Iepakojumi, kas satur 1 vai 2 pilnšļirces un vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 6 (6 iepakojumus pa 1) pilnšļirces.

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir iepildīts 1. tipa stikla 1 ml šļircē ar fiksētu 27 G x 1,27 cm izmēra adatu. Šļircei ir gumijas adatas aizsargs, kas ievietots plastmasas vāciņā, un gumijas aizbāznis.

Pildspalvveida pilnšļirce vedolizumaba lietošanai subkutāni ir reizes deva, vienreizējai lietošanai paredzēta zāļu ievadīšanas sistēma mehāniskai injekcijai. Katra pildspalvveida pilnšļirce ir aprīkota ar automātisku drošuma ierīci, kas iedarbojas izstiepjot un noslēdzot aizsargu pāri adatai kad ierīce ir noņemta no injekcijas vietas.

Iepakojumi, kas satur 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu

Pēc pilnšļirces vai pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja nogaidiet 30 minūtes pirms injekcijas, lai atļautu šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neturiet pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci tiešos saules staros.

Nesasaldēt. Nelietot, ja tas ir bijis sasaldēts.

Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu vai tajā nav redzamas daļiņas vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam līdz dzeltenam. Nelietojiet pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci, ja šķīdumā ir redzamas daļiņas vai tas mainījis krāsu.

Katra pilnšļirce vai pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/14/923/002: 1 pilnšļirce

EU/1/14/923/003: 2 pilnšļirces

EU/1/14/923/004 Vairāku kastīšu iepakojums: 6 (6 iepakojumi pa 1) pilnšļirces

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/14/923/005: 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/14/923/006: 2 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/14/923/007: 6 pildspalvveida pilnšļirces

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 12. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS (-I)
UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (300 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
vedolizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 300 mg vedolizumaba.
Pēc sagatavošanas viens ml satur 60 mg vedolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/923/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS (300 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Entyvio 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
vedolizumab
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILNŠĻIRCEI (108 mg)
(IZŅEMOT VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMUS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
vedolizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce
2 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entyvio 108 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX) (108 mg)
(6X1 PILNŠĪRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
vedolizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšīrce satur 108 mg vedolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 (6 iepakojumi pa 1) pilnšīrces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/923/004 (6x1 pilnšļirces)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entyvio 108 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX) PILNŠĪRCES (108 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
vedolizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšīrce satur 108 mg vedolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšīrce

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/923/004 (6x1 pilnšļirce)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entyvio 108 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

AIZDARE (PILNŠĻIRCE) (108 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
vedolizumab

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE (108 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Entyvio 108 mg injekcija
vedolizumab
SC

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,68 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI (108 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
vedolizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viena pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšļirce

2 pildspalvveida pilnšļircēs

6 pildspalvveida pilnšļircēs

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/923/005
EU/1/14/923/006
EU/1/14/923/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Entyvio 108 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

AIZDARE (PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE) (108 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
vedolizumab

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharma A/S (kā Takeda logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Tikai vienreizējai lietošanai

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE (108 mg)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Entyvio 108 mg injekcija
vedolizumab
SC

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,68 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Entyvio 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai vedolizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio ievadīšanas
3. Kā ievadīs Entyvio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Entyvio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Entyvio

Entyvio satur aktīvo vielu vedolizumabu. Vedolizumabs pieder bioloģisko zāļu grupai, ko sauc par monoklonālajām antivielām (MAV).

Kā Entyvio darbojas

Entyvio darbojas bloķējot olbaltumvielu uz balto asins šūnu virsmas, kas izraisa iekaisumu čūlainā kolīta, Krona slimības un paučīta gadījumā. Tas samazina iekaisuma lielumu.

Kādam nolūkam Entyvio lieto

Entyvio izmanto, lai ārstētu pieaugušos ar šādu slimību pazīmēm un simptomiem:

- vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu;
- vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību;
- vidēji smagu un smagu aktīvu paučītu.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir slimība, kas izraisa resnās zarnas iekaisumu. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir slimība, kas izraisa gremošanas sistēmas iekaisumu. Ja Jums ir Krona slimība, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Paučīts

Paučīts ir slimība, kuras gadījumā rodas maisiņa, kas tika izveidots čūlainā kolīta ārstēšanas operācijas laikā, gļotādas iekaisums. Ja Jums ir paučīts, Jūs varat vispirms saņemt antibiotikas. Ja Jums nav pietiekami labas atbildes reakcijas uz antibiotikām, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio ievadīšanas

Nelietojiet Entyvio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vedolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva smaga infekcija – tāda kā TB (tuberkuloze), asins saindēšanās, smaga caureja un vemšana (gastroenterīts), nervu sistēmas infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entyvio ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pirmo reizi lietojot šīs zāles, ārstēšanas kursa laikā un laika periodā starp devu ievadīšanu:

- Jums parādās neskaida redze, redzes zudums vai dubultošanās, apgrūtināta runāšana, vājums rokā vai kājā, gaitas izmaiņas vai līdzsvara traucējumi, ilgstošs notirpums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Šie visi var būt **nopietnas un iespējami dzīvībai bīstamas galvas smadzeņu slimības**, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML), simptomi;
- Jums ir **infekcija** vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt infekcija – pazīmes var būt drebuļi, pastāvīgs klepus vai augsta temperatūra. Dažas infekcijas neārstēšanas gadījumā var būt nopietnas un pat dzīvībai bīstamas;
- Jums parādās **alerģiskas reakcijas pazīmes vai cita reakcija uz infūziju**, piemēram, sēkšana, apgrūtināta elpošana, nātrene, nieze, pietūkums vai reibonis. Šīs pazīmes var parādīties infūzijas laikā vai pēc tās. Sīkāku informāciju par alerģiskām reakcijām un ar infūziju saistītām reakcijām skatīt 4. punktā;
- Jums ir plānota vakcinācija vai nesen veikta **vakcinācija**. Entyvio var ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz vakcināciju;
- pastāstiet ārstam, ja Jums ir vēzis. Ārsts izlems, vai Jūs varat turpināt Entyvio lietošanu;
- Jūs nejūtaties labāk, jo dažiem pacientiem ar ļoti aktīvu Krona slimību, vedolizumaba iedarbība var parādīties līdz 14 nedēļu laikā.

Bērni un pusaudži

Entyvio nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Entyvio

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Entyvio nedrīkst lietot kopā ar citām bioloģiskām zālēm, kas nomāc imūno sistēmu, jo nav zināma šādas lietošanas iedarbība.

Pastāstiet ārstam, ja iepriekš esat lietojis:

- natalizumabu (zāles multiplās sklerozes ārstēšanai) vai
- rituksimabu (zāles noteiktu vēža veidu un reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Entyvio.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Entyvio ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Tāpēc šīs zāles grūtniecības laikā lietot nav ieteicams. Jums un ārstam jāizlemj, vai ieguvums Jums skaidri pārsniedz iespējamo risku Jums un bērnam.

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Entyvio lietošanas laikā Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības. Ārstēšanas laikā un vismaz 4,5 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas Jums jālieto piemērota kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Entyvio izdalās mātes pienā. Informācija, kā tas var ietekmēt bērnu un piena veidošanos, nav pietiekama. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Entyvio lietošanu jāpieņem, ņemot vērā ieguvumus bērnam, barojot viņu ar krūti, un terapijas ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nelielam skaitam pacientu pēc Entyvio ievadīšanas radās reibonis. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

Entyvio satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 3,31 mg polisorbāta 80 katrā Entyvio 300 mg flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievadīs Entyvio

Cik daudz Entyvio Jums tiks ievadīts

Ārstēšana ar Entyvio ir vienāda čūlainā kolīta, Krona slimības un paučīta gadījumā.

Ieteicamā deva ir 300 mg Entyvio, ko ievada šādi (skatīt turpmāko tabulu).

Ārstēšanas (infūzijas) kārtas numurs	Ārstēšanas (infūzijas) laiks
1. ārstēšanas reize	0. nedēļa
2. ārstēšanas reize	2 nedēļas pēc 1. ārstēšanas reizes
3. ārstēšanas reize	6 nedēļas pēc 1. ārstēšanas reizes
Nākamās ārstēšanas reizes	ik pēc 8 nedēļām

Ārsts var mainīt šo ārstēšanas grafiku atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Entyvio terapiju.

- Infūziju Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, pilinot zāles 1 no rokas vēnām (intravenoza infūzija) aptuveni 30 minūšu laikā.
- Ārsts vai medmāsa Jūs rūpīgi uzraudzīs pirmo 2 infūziju laikā un aptuveni 2 stundas pēc infūzijas pabeigšanas. Nākamo infūziju (pēc pirmajām 2) laikā Jūs uzraudzīs infūzijas laikā un aptuveni 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas.

Ja esat aizmirsis vai nokavējis Entyvio infūziju

Ja esat aizmirsis vai nokavējis vizīti, kuras laikā veic infūziju, pēc iespējas ātrāk vienojieties par citu vizīti.

Ja pārtraucat lietot Entyvio

Nepārtrauciet lietot Entyvio, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnās blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm:

- alerģiskas reakcijas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) – pazīmes var būt sēkšana vai apgrūtināta elpošana, nātrene, ādas nieze, pietūkums, slikta dūša, sāpes infūzijas vietā, ādas apsārtums un
- infekcijas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) – pazīmes var būt drebuļi vai trīcēšana, augsta temperatūra vai izsitumi.

Citas blakusparādības

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- saaukstēšanās;
- locītavu sāpes;
- galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pneimonija;
- *Clostridium difficile* baktērijas izraisīta resnās zarnas infekcija;
- drudzis;
- krūškurvja infekcijas;
- aknu darbības izmaiņas, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (novērojams asins analīzēs);
- nogurums;
- klepus;
- gripa;
- sāpes mugurā;
- sāpes rīklē;
- deguna blakusdobuma infekcija;
- nieze;
- izsitumi un apsārtums;
- locekļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muskuļu vājums;
- rīkles infekcija;
- vēdera gripa;
- tūpļa infekcija;
- taisnās zarnas atveres čūla;
- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās;
- gāzu izdalīšanās;
- augsts asinsspiediens;
- durstīšanas vai tirpšanas sajūta;
- grēmas;
- hemoroīdi;
- deguna aizlikums;
- ekzēma;
- svīšana naktīs;
- akne (pinnes);

- taisnās zarnas asiņošana;
- diskomforts krūškurvī;
- jostas roze (*herpes zoster*).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- matu folikulu apsārtums un sāpīgums;
- rīkles un mutes rauga sēnīšu infekcijas;
- maksts infekcija;
- neskaidra redze (redzes asuma zudums).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu, asinsspiediena pazemināšanos, apreibumu, samaņas zudumu un ģīboni (anafilaktiska reakcija un anafilaktisks šoks);
- aknu iekaisums (hepatīts). Hepatīta pazīmes un simptomi var būt patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, acu vai ādas dzeltēšana (dzelte), sāpes vēdera labajā pusē, zilumu veidošanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- plaušu slimība, kas izraisa elpas trūkumu (intersticiāla plaušu slimība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Entyvio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Entyvio ievada ārsts vai medmāsa, un pacientiem nav nepieciešams uzglabāt vai rīkoties ar Entyvio.

Entyvio ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neatvērts flakons: uzglabāt ledusskapī (2 °C –8 °C). Flakonu uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotie un atšķaidītie šķīdumi: izlietot nekavējoties. Ja tas nav iespējams, flakonā sagatavotu šķīdumu drīkst uzglabāt līdz 8 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā. 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā injekcijām atšķaidītu šķīdumu līdz 12 stundām drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25 °C vai līdz 24 stundām ledusskapī (2 °C–8 °C), vai līdz 12 stundām istabas temperatūrā un ledusskapī (2 °C–8 °C), kopējam laikam nepārsniedzot 24 stundas. Uzglabāšanas periodam 24 stundu periodā flakonā sagatavotu šķīdumu līdz 8 stundām drīkst uzglabāt 2 °C–8 °C temperatūrā un infūziju maisā atšķaidītu šķīdumu līdz 12 stundām drīkst uzglabāt 20 °C–25 °C temperatūrā, bet infūziju maisu visu atlikušo 24 stundu periodu jāuzglabā ledusskapī (2 °C–8 °C). Laiks, kad sagatavotais šķīdums tika uzglabāts flakonā, jāatņem no laika, ko šķīdumu varētu uzglabāt infūziju maisā.

Nesasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas šķīdumā pamanāt neizšķīdušas daļiņas vai šķidruma krāsas maiņu (šķīdumam jābūt dzidram vai opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Entyvio satur

- **Aktīvā viela** ir vedolizumabs. Viens flakons satur 300 mg vedolizumaba.
- **Citas sastāvdaļas** ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, saharoze un polisorbāts 80 (E 433). Skatīt 2. punkta sadaļu “Entyvio satur polisorbātu 80”.

Entyvio ārējais izskats un iepakojums

- Entyvio ir balts līdz pelēkbalts pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas iepildīts stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un plastmasas vāciņu.
- Katrā Entyvio iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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
Tél: +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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama formātā, kas piemērots akliem vai daļēji akliem pacientiem, un to var saņemt attiecīgajā reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējā pārstāvniecībā.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par sagatavošanu un infūziju

1. Sagatavojot Entyvio šķīdumu intravenozai infūzijai, ievērojiet aseptisku.
2. Noņemiet flakona noraujamo vāciņu un noslaukiet ar spirtā samitrinātu plāksnīti. Vedolizumabu sagatavojiet ar 4,8 ml sterila injekciju ūdens istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C), izmantojot šļirci ar 21-25 G izmēra adatu.
3. Ievadiet adatu flakonā, izdurot to caur aizbāžņa centru, un vērsiet šķidruma plūsmu uz flakona sienīti, lai izvairītos no pārmērīgas putu veidošanās.
4. Uzmanīgi virpiniet flakonu vismaz 15 sekundes. Enerģiski nekratiet un neapgrieziet.
5. Atstājiet flakonu līdz 20 minūtēm istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C), lai pulveris izšķīstu un nosēstos putas; šajā laikā flakonu drīkst virpināt un pārbaudīt izšķīšanu. Ja pulveris pēc 20 minūtēm nav pilnībā izšķīdis, uzgaidiet vēl 10 minūtes.
6. Pirms atšķaidīšanas apskatiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav svešķermeņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram vai opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam un tajā nedrīkst atrasties neizšķīdušas daļiņas. Sagatavotu šķīdumu, kuram ir neparasta krāsa vai kas satur neizšķīdušas daļiņas, nedrīkst ievadīt.
7. Kad izšķīdināts, uzmanīgi apgrieziet flakonu 3 reizes.
8. Nekavējoties ielieciet 5 ml (300 mg) sagatavotā Entyvio šķīduma, izmantojot šļirci ar 21-25 G izmēra adatu.
9. Pievienojiet 5 ml (300 mg) sagatavotā Entyvio šķīduma 250 ml sterila 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām un uzmanīgi samaisiet infūzijas maisu (pirms Entyvio pievienošanas no infūzijas maisa nevajag atvilkt 5 ml 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīduma injekcijām). Nepievienojiet citas zāles sagatavotajam infūziju šķīdumam vai intravenozās infūzijas sistēmai. Ievadiet infūziju šķīdumu 30 minūšu laikā.

Pēc sagatavošanas infūziju šķīdums jāizlieto pēc iespējas ātrāk.

	Uzglabāšanas nosacījumi	
	Ledusskapī (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Flakonā sagatavots šķīdums	8 stundas	Neuzglabāt ¹
9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā injekcijām atšķaidīts šķīdums	24 stundas ^{2,3}	12 stundas ²

¹ Sagatavošanai paredzēts laiks līdz 30 minūtēm.

² Šajā laikā sagatavoto šķīdumu nekavējoties atšķaida 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā injekcijām un uzglabā tikai infūziju maisā. Laiks, kad sagatavotais šķīdums tika uzglabāts flakonā jāatņem no laika, ko šķīdumu varētu uzglabāt infūziju maisā.

³ Šis periods var ietvert līdz 12 stundām 20 °C – 25 °C temperatūrā.

Nesasaldēt. Neuzglabāiet neizmantoto sagatavoto šķīdumu vai infūziju šķīdumu turpmākai lietošanai. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vedolizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio lietošanas
3. Kā lietot Entyvio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Entyvio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Entyvio

Entyvio satur aktīvo vielu vedolizumabu. Vedolizumabs pieder bioloģisko zāļu grupai, ko sauc par monoklonālajām antivielām (MAV).

Kā darbojas Entyvio

Entyvio darbojas bloķējot olbaltumvielu uz balto asins šūnu virsmas, kas izraisa iekaisumu čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumā. Tas samazina iekaisuma lielumu.

Kādam nolūkam Entyvio lieto

Entyvio izmanto, lai ārstētu pieaugušos ar šādu slimību pazīmēm un simptomiem:

- vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu;
- vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir slimība, kas izraisa resnās zarnas iekaisumu. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir slimība, kas izraisa gremošanas sistēmas iekaisumu. Ja Jums ir Krona slimība, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio lietošanas

Nelietojiet Entyvio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vedolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva smaga infekcija – tāda kā TB (tuberkuloze), asins saindēšanās, smaga caureja un vemšana (gastroenterīts), nervu sistēmas infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entyvio lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pirmo reizi lietojot šīs zāles, ārstēšanas kursa laikā un laika periodā starp devu ievadīšanu:

- Jums parādās neskaidra redze, redzes zudums vai dubultošanās, apgrūtināta runāšana, vājums rokā vai kājā, gaitas izmaiņas vai līdzsvara traucējumi, ilgstošs notirpums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Šie visi var būt **nopietnas un iespējami dzīvībai bīstamas galvas smadzeņu slimības**, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (**PML**), simptomi;
- Jums ir **infekcija** vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt infekcija – pazīmes var būt drebuļi, pastāvīgs klepus vai augsta temperatūra. Dažas infekcijas neārstēšanas gadījumā var būt nopietnas un pat dzīvībai bīstamas;
- Jums parādās **alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sēkšana, apgrūtināta elpošana, nātrene, nieze, pietūkums vai reibonis. Sīkāku informāciju par alerģiskām reakcijām skatīt 4. punktā;
- Jums ir plānota vakcinācija vai nesen veikta **vakcinācija**. Entyvio var ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz vakcināciju;
- pastāstiet ārstam, ja Jums ir vēzis. Ārsts izlems, vai Jūs varat turpināt Entyvio lietošanu;
- Jūs nejutaties labāk, jo dažiem pacientiem ar ļoti aktīvu Krona slimību, vedolizumaba iedarbība var parādīties līdz 14 nedēļu laikā.

Bērni un pusaudži

Entyvio nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Entyvio

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Entyvio nedrīkst lietot kopā ar citām bioloģiskām zālēm, kas nomāc imūno sistēmu, jo nav zināma šādas lietošanas iedarbība.

Pastāstiet ārstam, ja iepriekš esat lietojis:

- natalizumabu (zāles multiplās sklerozes ārstēšanai) vai
- rituksimabu (zāles noteiktu vēža veidu un reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Entyvio.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Entyvio ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Tāpēc šīs zāles grūtniecības laikā lietot nav ieteicams. Jums un ārstam jāizlemj, vai ieguvums Jums skaidri pārsniedz iespējamo risku Jums un bērnam.

Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Entyvio lietošanas laikā Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības. Ārstēšanas laikā un vismaz 4,5 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas Jums jālieto piemērota kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Entyvio izdalās mātes pienā. Nav pietiekamas informācijas, kā tas var ietekmēt bērnu un piena veidošanos. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Entyvio lietošanu, ņemot vērā ieguvumus bērnam, barojot viņu ar krūti, un terapijas ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nelielam skaitam pacientu pēc Entyvio ievadīšanas radās reibonis. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Entyvio satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 1,48 mg polisorbāta 80 katrā Entyvio 108 mg pilnšķīdumā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Entyvio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Jūs vai Jūsu aprūpētājs tiks apmācīts, kā pašam veikt Entyvio subkutānu injekciju pašam.

Cik daudz Entyvio Jūs saņemsiet

Ārstēšana ar Entyvio ir vienāda čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumā.

Ieteicamā deva ir 108 mg Entyvio, ko ievada subkutānas injekcijas veidā vienu reizi 2 nedēļās.

- Ārstēšanas sākumā Entyvio sākotnējās devas Jums ievadīs ārsts, pilinot zāles vienā no rokas vēnām (intravenoza infūzija) aptuveni 30 minūšu laikā.
- Pēc vismaz 2 intravenozām infūzijām, Jūs varēsiet sākt lietot Entyvio zemādas injekcijas veidā (subkutāna injekcija). Pirmo injekciju zem ādas saņemsiet, kad nozīmēta nākamā intravenozā infūzija un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās

Entyvio injicēšana

Pēc tam, kad esat apmācīts kā to darīt, subkutāno injekciju Jūs variet veikts pats vai to var veikt Jūsu aprūpētājs. Norādījumi ir sniegti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat aizmirsis lietot vai izlaidis Entyvio injekciju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis devu, injicējiet nākamo devu pēc iespējas ātrāk un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās.

Ja pārtraucat lietot Entyvio

Nepārtrauciet lietot Entyvio, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnās blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm:

- alerģiskas reakcijas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) – pazīmes var būt sēkšana vai apgrūtināta elpošana, nātrene, ādas nieze, pietūkums, slikta dūša, sāpes infūzijas vietā, ādas apsārtums un
- infekcijas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) – pazīmes var būt drebuļi vai trīcēšana, augsta temperatūra vai izsitumi.

Citas blakusparādības

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- saaukstēšanās;
- locītavu sāpes;
- galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pneimonija;
- *Clostridium difficile* baktērijas izraisīta resnās zarnas infekcija;
- drudzis;
- krūškurvja infekcijas;
- aknu darbības izmaiņas, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (novērojams asins analīzēs);
- nogurums;
- klepus;
- gripa;
- sāpes mugurā;
- sāpes rīklē;
- deguna blakusdobuma infekcija;
- nieze;
- izsitumi un apsārtums;
- locekļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muskuļu vājums;
- rīkles infekcija;
- vēdera gripa;
- tūpļa infekcija;
- taisnās zarnas atveres čūla;
- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās;
- gāzu izdalīšanās;
- augsts asinsspiediens;
- durstīšanas vai tirpšanas sajūta;
- grēmas;
- hemoroīdi;
- deguna aizlikums;
- ekzēma;
- svīšana naktīs;
- akne (pinnes);
- reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot sāpes, pietūkumu, apsārtumu vai niezi);
- jostas roze (*herpes zoster*).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- matu folikulu apsārtums un sāpīgums;
- rīkles un mutes rauga sēnīšu infekcijas;
- maksts infekcija;
- neskaidra redze (redzes asuma zudums).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu, asinsspiediena pazemināšanos, apreibumu, samaņas zudumu un ģīboni (anafilaktiska reakcija un anafilaktisks šoks);
- aknu iekaisums (hepatīts). Hepatīta pazīmes un simptomi var būt patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, acu vai ādas dzeltēšana (dzelte), sāpes vēdera labajā pusē, zilumu veidošanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- plaušu slimība, kas izraisa elpas trūkumu (intersticiāla plaušu slimība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Entyvio

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Entyvio ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Pilnšļirci(-es) uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, atsevišķu pilnšļirci var uzglabāt ārpus ledusskapja pasargājot no gaismas istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 7 dienām. Nelietot, ja tā bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.
- Nesasaldēt. Neatstāt tiešos saules staros.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas šķidrumā pamanāt neizšķīdušas daļiņas vai šķidruma krāsas maiņu (tam jābūt bezkrāsainam līdz dzeltenīgam).
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Entyvio satur

- **Aktīvā viela** ir vedolizumabs. Viena pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba.
- **Citas sastāvdaļas** ir citronskābes monohidrāts (E 330), nātrijs citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punkta sadaļas “Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām satur nātriju” un “Entyvio satur polisorbātu 80”.

Entyvio ārējais izskats un iepakojums

- Entyvio ir bezkrāsains līdz dzeltenīgs šķīdums injekcijām, kas pieejams stikla pilnšļircē ar adatas drošuma ierīci, kas iedarbojas, izstiepjot un noslēdzot aizsargu pāri adatai, kad injekcija ir pabeigta. Šļircei ir gumijas adatas aizsargs, kas ievietots plastmasas vāciņā, un gumijas aizbāznis.

- Entyvio ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 vai 2 pilnšļirces un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 6 (6 iepakojumus pa 1) pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Takeda France SAS
Tél: +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 ehf.
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama formātā, kas piemērots akliem vai daļēji akliem pacientiem, un to var saņemt attiecīgajā reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējā pārstāvniecībā.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

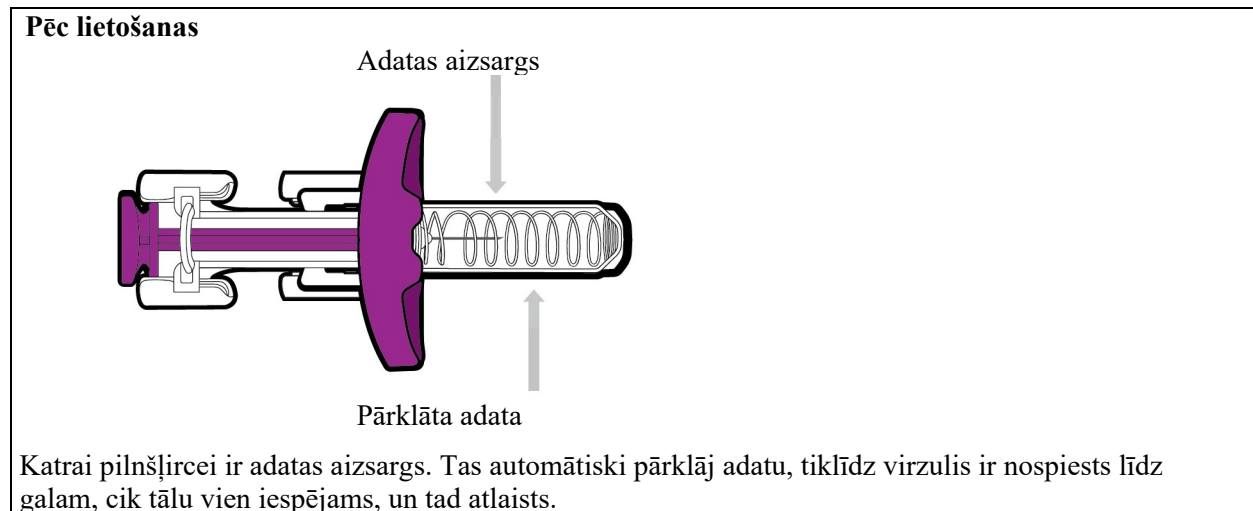
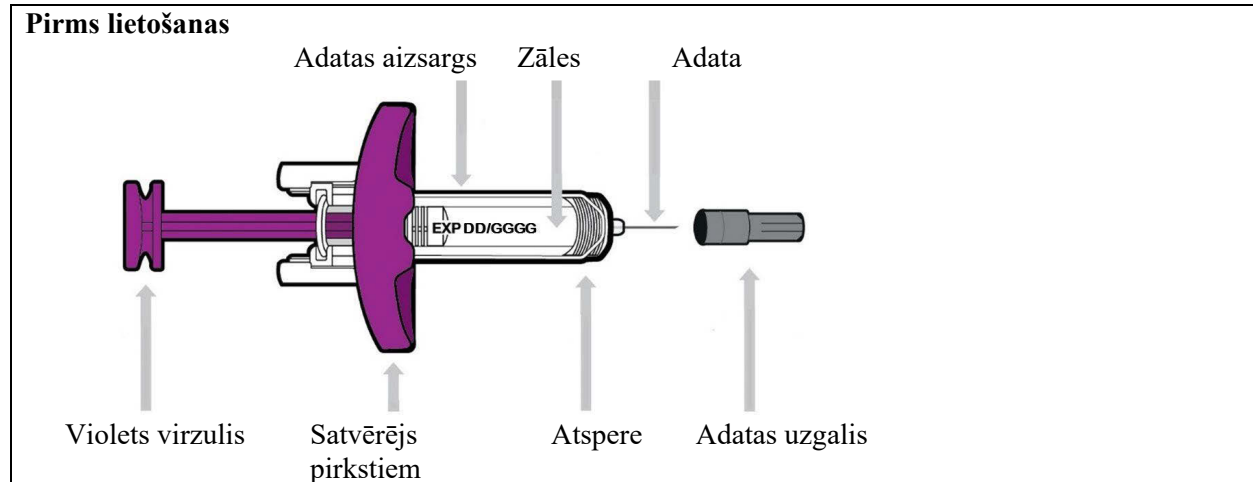
Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lietošanas instrukcija:

Pirms katras injekcijas izlasiet šīs instrukcijas un sekojiet tām. Ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir parādījis, kā lietot Entyvio pilnšļirci pirms Jūs pats to lietojat pirmo reizi.

Entyvio vienas devas pilnšļirce



1) Novietojiet visu, kas nepieciešams injekcijas veikšanai uz tīras, līdzenas virsmas

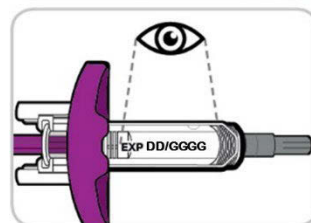
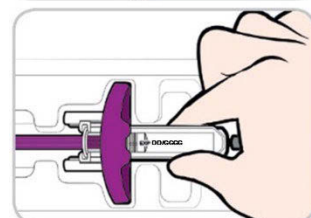
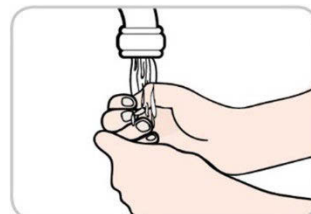
- Izņemiet pilnšļirces iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja Jūs atverat iepakojumu pirmo reizi, pārlicinieties, ka iepakojums ir pareizi aiztaisīts. **Nelietojiet** pilnšļirci (-es), ja kāda no aizdarēm uz iepakojuma ir salauzta vai tās nav.
 - Pārbaudiet uz iepakojuma norādīto derīguma termiņu (EXP). **Nelietojiet**, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.
 - Izņemiet vienu pilnšļirci no iepakojuma. Pārējās pilnšļirces uzglabājat iepakojumā ledusskapī.
- Nogaidiet **30 minūtes**, lai pilnšļirce sasilst līdz istabas temperatūrai.
 - **Nesildiet** pilnšļirci nekādā citā veidā.
 - **Neatstājiet** to tiešos saules staros.
 - **Neizņemiet** pilnšļirci no tās iepakojuma, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Jums arī būs nepieciešams:
 - spirta salvete;
 - vates gabaliņš vai marle;
 - konteiners asu priekšmetu likvidēšanai.

Nogaidiet 30 minūtes



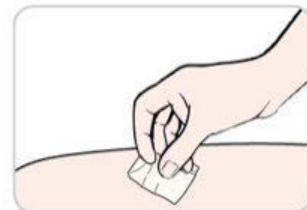
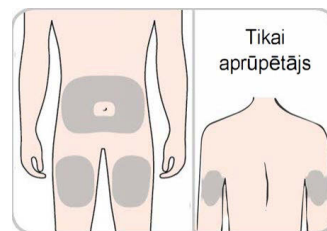
2) Atveriet un pārbaudiet pilnšļirci

- Nomazgājiet rokas.
- Noplēsiet papīru no konteina un turot aiz korpusa izņemiet pilnšļirci laukā.
 - **Nepieskarieties** vai neaizskariet violeto virzuli.
 - **Nenoņemiet** adatas aizsargu, līdz neesiet gatavs veikt injekciju.
- Pārbaudiet pilnšļirci vai tā nav bojāta.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja kāda tās daļa ir bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz pilnšļirces.
 - **Nelietojiet**, ja beidzies uz pilnšļirces norādītais datums.
- Pārbaudiet zāles. Tām jābūt bezkrāsainām līdz dzeltenām.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja zāles ir duļķainas vai tajās ir redzamas daļiņas.
- Jūs pilnšļircē iespējams redzēsiet gaisa burbuļus. Tam tā jābūt.
 - **Nemēģiniet** izvadīt gaisa burbuļus no pilnšļirces.
 - **Nekratiet**.



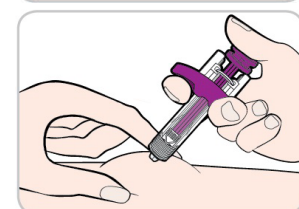
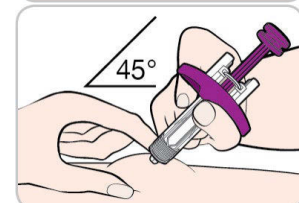
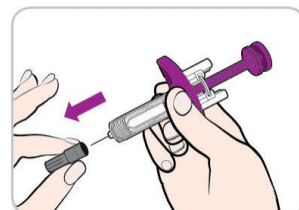
3) Sagatavojiet injekcijas vietu

- **Izvēlieties vietu uz ādas, kurā veikt injekciju**, vienā no tālāk norādītajām vietām.
 - Kāju augšstilbu priekšpuse, vai
 - Vēdera daļa, izņemot daļu, kas atrodas 5 cm ap nabu, vai
 - Roku augšdelmu aizmugure (tikai, ja injekciju veic aprūpētājs)
- Katrai injekcijai izmantojiet citu vietu tajā pašā ķermeņa rajonā vai izvēlieties citu injekcijas vietu.
 - **Neinjicējiet** dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos vai ādā, kas ir jutīga, cieta, apsārtusi vai bojāta.
- Noslaukiet izvēlēto vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.
 - **Nepieskarieties** šai vietai pirms injekcijas.



4) Entyvio injicēšana

- Noraujiet adatas vāciņu nost.
 - **Nepieskarieties** vai nepavelciet atpakaļ violeto virzuli.
 - Iespējams Jūs redzēsiet šķidruma pilienu adatas galā. Tam tā jābūt.
 - **Nepieskarieties** adatai un nelieciet atpakaļ tai vāciņu.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā bijusi nokritusi.
 - **Nelietojiet** pilnšļirci, ja adata ir salocīta vai salauzta.
- Izmetiet vāciņu.
- Turiet pilnšļirci vienā rokā un ar otru roku cieši satveriet ādu ap injekcijas vietu.
 - Turiet ādu cieši satvertu līdz injekcija ir pabeigta.
- Ieduriet visu adatu cieši satvertajā ādā apmēram **45 grādu** leņķī.
- **Nospiediet virzuli, cik vien iespējams**, lai injicētu visas zāles.
 - Turot virzuli nospiestu, izvelciet adatu no ādas.
- **Noņemiet īkšķi no virzuļa** lai adatas aizsargs nosegtu adatu.
- Jūs iespējams redzēsiet mazu asins pilienu injekcijas vietā. Ja tā notiek, piespiediet ādai vates vai marles gabaliņu.



5) Likvidējiet izlietotos materiālus

- Uzreiz pēc lietošanas ievietojiet izlietoto pilnšļirci necaurduramā konteinerā, piemēram, asu priekšmetu likvidēšanas konteinerā.
 - Likvidējiet asu priekšmetu likvidēšanas konteineru atbilstoši vietējām prasībām.
- Pārējos materiālus var izmest sadzīves atkritumos.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē vedolizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio lietošanas
3. Kā lietot Entyvio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Entyvio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Entyvio un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Entyvio

Entyvio satur aktīvo vielu vedolizumabu. Vedolizumabs pieder bioloģisko zāļu grupai, ko sauc par monoklonālajām antivielām (MAV).

Kā darbojas Entyvio

Entyvio darbojas bloķējot olbaltumvielu uz balto asins šūnu virsmas, kas izraisa iekaisumu čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumā. Tas samazina iekaisuma lielumu.

Entyvio izmanto, lai ārstētu pieaugušos ar šādu slimību pazīmēm un simptomiem:

- vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu;
- vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir slimība, kas izraisa resnās zarnas iekaisumu. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Krona slimība

Krona slimība ir slimība, kas izraisa gremošanas sistēmas iekaisumu. Ja Jums ir Krona slimība, Jūs vispirms ārstēs ar citām zālēm. Ja Jūsu atbildes reakcija uz šīm zālēm nebūs pietiekami laba vai Jūs šīs zāles nepanesiet, ārsts var Jums nozīmēt Entyvio, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Entyvio lietošanas

Nelietojiet Entyvio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vedolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva smaga infekcija – tāda kā TB(tuberkuloze), asins saindēšanās, smaga caureja vai vemšana (gastroenterīts), nervu sistēmas infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Entyvio lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pirmo reizi lietojot šīs zāles, ārstēšanas kursa laikā un laika periodā starp devu ievadīšanu:

- Jums parādās neskaida redze, redzes zudums vai dubultošanās, apgrūtināta runāšana, vājums rokā vai kājā, gaitas izmaiņas vai līdzsvara traucējumi, ilgstošs notirpums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Šie visi var būt **nopietnas un iespējami dzīvībai bīstamas galvas smadzeņu slimības**, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (**PML**), simptomi;
- Jums ir **infekcija** vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt infekcija – pazīmes var būt drebuļi, pastāvīgs klepus vai augsta temperatūra. Dažas infekcijas neārstēšanas gadījumā var būt nopietnas un pat dzīvībai bīstamas;
- Jums parādās **alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sēkšana, apgrūtināta elpošana, nātrene, nieze, pietūkums vai reibonis. Sīkāku informāciju par alerģiskām reakcijām skatīt 4. punktā;
- Jums ir plānota vakcinācija vai nesen veikta **vakcinācija**. Entyvio var ietekmēt Jūsu atbildes reakciju uz vakcināciju;
- pastāstiet ārstam, ja Jums ir vēzis. Ārsts izlems, vai Jūs varat turpināt Entyvio lietošanu;
- Jūs nejutaties labāk, jo dažiem pacientiem ar ļoti aktīvu Krons slimību, vedolizumaba iedarbība var parādīties līdz 14 nedēļu laikā.

Bērni un pusaudži

Entyvio nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Entyvio

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Entyvio nedrīkst lietot kopā ar citām bioloģiskām zālēm, kas nomāc imūno sistēmu, jo nav zināma šādas lietošanas iedarbība.

Pastāstiet ārstam, ja iepriekš esat lietojis:

- natalizumabu (zāles multiplās sklerozes ārstēšanai) vai
- rituksimabu (zāles noteiktu vēža veidu un reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Ārsts izlems, vai Jūs varat lietot Entyvio.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Entyvio ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Tāpēc šīs zāles grūtniecības laikā lietot nav ieteicams. Jums un ārstam jāizlemj, vai ieguvums Jums skaidri pārsniedz iespējamo risku Jums un bērnam.

Ja esat sievietē reproduktīvā vecumā, Entyvio lietošanas laikā Jums ieteicams izsargāties no grūtniecības. Ārstēšanas laikā un vismaz 4,5 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas Jums jālieto piemērota kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Entyvio izdalās mātes pienā. Nav pietiekamas informācijas, kā tas var ietekmēt bērnu un piena veidošanos. Jāpieņem lēmums

pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Entyvio lietošanu, ņemot vērā ieguvumus bērnam, barojot viņu ar krūti, un terapijas ieguvumus Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nelielam skaitam pacientu pēc Entyvio ievadīšanas radās reibonis. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Entyvio satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 1,48 mg polisorbāta 80 katrā Entyvio 108 mg pildspalvveida pilnšļircē. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Entyvio

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūs vai Jūsu aprūpētājs tiks apmācīts, kā pašam veikt Entyvio subkutānu injekciju.

Cik daudz Entyvio Jūs saņemsiet

Ārstēšana ar Entyvio ir vienāda čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumā.

Ieteicamā deva ir 108 mg Entyvio, ko ievada subkutānas injekcijas veidā vienu reizi 2 nedēļās.

- Ārstēšanas sākumā, Entyvio sākotnējās devas Jums ievadīs ārsts, pilinot zāles vienā no rokas vēnām (intravenoza infūzija) aptuveni 30 minūšu laikā.
- Pēc vismaz 2 intravenozām infūzijām, Jūs varēsiet sākt lietot Entyvio injekcijas veidā (subkutāna injekcija). Pirmo injekciju saņemsiet, kad nozīmēta nākamā intravenozā infūzija un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās.

Entyvio injicēšana

Pēc tam, kad esat apmācīts kā to darīt, subkutāno injekciju Jūs variet veikts pats vai to var veikt Jūsu aprūpētājs. Norādījumi ir sniegti šīs instrukcijas beigās.

Ja esat aizmirsis lietot vai izlaidis Entyvio injekciju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis devu, injicējiet nākamo devu pēc iespējas ātrāk un pēc tam vienu reizi 2 nedēļās.

Ja pārtraucat lietot Entyvio

Nepārtrauciet lietot Entyvio, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpauž.

Nopietnās blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm:

- alerģiskas reakcijas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) – pazīmes var būt sēkšana vai apgrūtināta elpošana, nātrene, ādas nieze, pietūkums, slikta dūša, sāpes infūzijas vietā, ādas apsārtums un

- infekcijas (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) – pazīmes var būt drebuļi vai trīcēšana, augsta temperatūra vai izsitumi.

Citas blakusparādības

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- saaukstēšanās;
- locītavu sāpes;
- galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pneimonija;
- *Clostridium difficile* baktērijas izraisīta resnās zarnas infekcija;
- drudzis;
- krūškurvja infekcijas;
- aknu darbības izmaiņas, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (novērojams asins analīzēs);
- nogurums;
- klepus;
- gripa;
- sāpes mugurā;
- sāpes rīklē;
- deguna blakusdobuma infekcija;
- nieze;
- izsitumi un apsārtums;
- locekļu sāpes;
- muskuļu krampji;
- muskuļu vājums;
- rīkles infekcija;
- vēdera gripa;
- tūpļa infekcija;
- taisnās zarnas atveres čūla;
- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās;
- gāzu izdalīšanās;
- augsts asinsspiediens;
- durstīšanas vai tirpšanas sajūta;
- grēmas;
- hemoroīdi;
- deguna aizlikums;
- ekzēma;
- svīšana naktīs;
- akne (pinnes);
- reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot sāpes, pietūkumu, apsārtumu vai niezi);
- jostas roze (*herpes zoster*).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- matu folikulu apsārtums un sāpīgums;
- rīkles un mutes rauga sēnīšu infekcijas;
- maksts infekcija;
- neskaidra redze (redzes asuma zudums).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu, asinsspiediena pazemināšanos, apreibumu, samaņas zudumu un ģīboni (anafilaktiska reakcija un anafilaktisks šoks);
- aknu iekaisums (hepatīts). Hepatīta pazīmes un simptomi var būt patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, acu vai ādas dzeltēšana (dzelte), sāpes vēdera labajā pusē, zilumu veidošanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- plaušu slimība, kas izraisa elpas trūkumu (intersticiāla plaušu slimība).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Entyvio

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Entyvio ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Pildspalvveida pilnšļirci (-es) uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ja nepieciešams, atsevišķu pilnšļirci var uzglabāt ārpus ledusskapja pasargājot no gaismas istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 7 dienām. Nelietot, ja tā bijusi ārpus ledusskapja ilgāk par 7 dienām.
- Nesasaldēt. Neatstāt tiešos saules staros.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas šķidrumā pamanāt neizšķīdušas daļiņas vai šķidruma krāsas maiņu (tam jābūt bezkrāsainam līdz dzeltenīgam).
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Entyvio satur

- **Aktīvā viela** ir vedolizumabs. Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 108 mg vedolizumaba.
- **Citas sastāvdaļas** ir citronskābes monohidrāts (E 330), nātrija citrāta dihidrāts (E 331), L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80 (E 433) un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punkta sadaļas “Entyvio 108 mg šķīdums injekcijām satur nātriju” un “Entyvio satur polisorbātu 80”.

Entyvio ārējais izskats un iepakojums

- Entyvio ir bezkrāsains līdz dzeltenīgs šķīdums injekcijām, kas pieejams stikla pildspalvveida pilnšļircē ar automātisku adatas drošuma ierīci, kas iedarbojas izstiepjot un noslēdzot aizsargu pāri adatai, kad ierīce ir paņemta nost no injekcijas vietas.
- Entyvio ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2 vai 6 pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

France

Takeda France SAS
Tél: +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.: +36 1 270 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

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
medinfoEMA@takeda.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama formātā, kas piemērots akliem vai daļēji akliem pacientiem, un to var saņemt attiecīgajā reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējā pārstāvniecībā.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

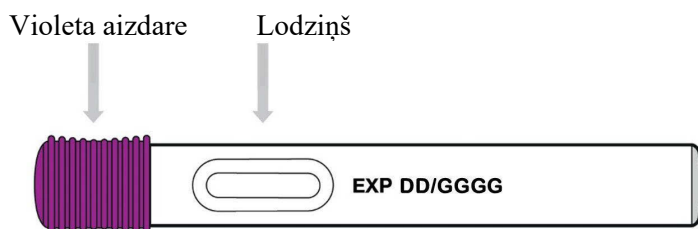
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par lietošanu

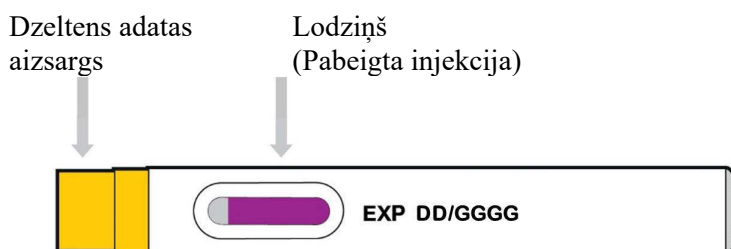
Pirms katras injekcijas izlasiet šos norādījumus un ievērojiet tos. Ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir parādījis, kā lietot Entyvio pildspalvveida pilnšļirci pirms Jūs pats to lietojat pirmo reizi.

Entyvio vienas devas pildspalvveida pilnšļirce

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



1) Novietojiet visu, kas nepieciešams injekcijas veikšanai uz tīras, līdzenas virsmas

- Izņemiet pildspalvveida pilnšļirces iepakojumu no ledusskapja.
 - Ja Jūs atverat iepakojumu pirmo reizi, pārliecinieties, ka iepakojums ir pareizi aiztaisīts. **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci (-es), ja kāda no aizdarēm uz iepakojuma ir salauzta vai tās nav.
 - Pārbaudiet uz iepakojuma norādīto derīguma termiņu (EXP). **Nelietojiet**, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.
 - Izņemiet vienu pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma. Pārējās pildspalvveida pilnšļirces uzglabāiet iepakojumā ledusskapī.
- Nogaidiet **30 minūtes**, lai pildspalvveida pilnšļirce sasilst līdz istabas temperatūrai.
 - Nesildiet** pildspalvveida pilnšļirci nekādā citā veidā.
 - Neatstājiet** to tiešos saules staros.
 - Neizņemiet** pildspalvveida pilnšļirci no tās iepakojuma, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Jums arī būs nepieciešams:
 - spirta salvete;
 - vates gabaliņš vai marle;
 - kontainers asu priekšmetu likvidēšanai.

Nogaidiet 30 minūtes



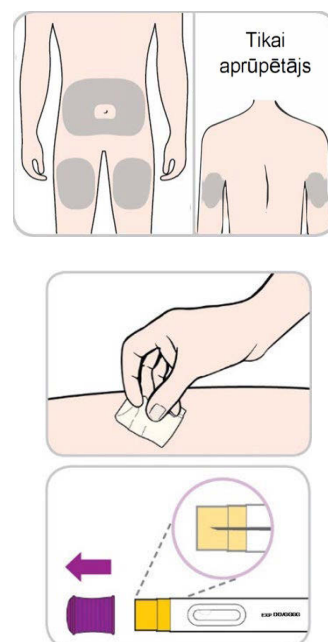
2) Atveriet un pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci

- Nomazgājiet rokas
 - Noplēšiet papīru no konteina un izņemiet pildspalvveida pilnšļirci laukā.
- Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci vai tā nav bojāta.
 - **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja kāda tās daļa ir bojāta.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces.
 - **Nelietojiet**, ja beidzies uz pildspalvveida pilnšļirces norādītais datums.
- Pārbaudiet zāles. Tām jābūt bezkrāsainām līdz dzeltenām.
 - **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir duļķainas vai tajās ir redzamas daļiņas.
- Jūs pildspalvveida pilnšļircē iespējams redzēsiet gaisa burbuļus. Tam tā jābūt.
 - **Nekratiet.**



3) Sagatavojiet injekcijas vietu

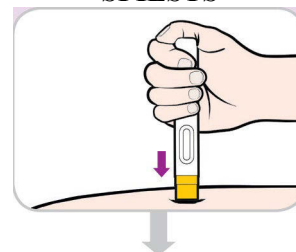
- **Izvēlieties vietu uz ādas, kurā veikt injekciju**, vienā no tālāk norādītajām vietām.
 - Kāju augšstilbu priekšpuse, vai
 - vēdera daļa, izņemot daļu, kas atrodas 5 cm ap nabu, vai
 - Roku augšdelmu aizmugure (tikai, ja injekciju veic aprūpētājs)
- Katrai injekcijai izmantojiet citu vietu tajā pašā ķermeņa rajonā vai izvēlieties citu injekcijas vietu.
 - **Neinjicējiet** dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos vai ādā, kas ir jutīga, cieta, apsārtusi vai bojāta.
- Noslaukiet izvēlēto vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai izžūt.
 - **Nepieskarieties** šai vietai pirms injekcijas veikšanas.
- Noņemiet violeto aizdari un izmetiet to.
- **Nelieciet** un nespiediet īkšķi, pirkstus vai roku virs dzeltenā adata aizsarga.
- **Neaizveriet** atkārtoti pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nelietot, ja** pildspalvveida pilnšļirce bijusi nokritusi.



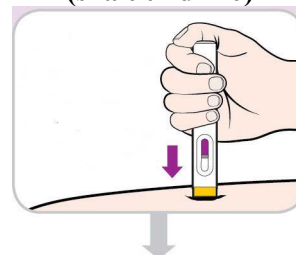
4) Entyvio injicēšana

- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, ka Jūs redziet lodziņu.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci **90 grādu leņķī** attiecībā pret injekcijas vietu.
- Pārliecinieties, ka **dzeltenais gals ir vērsts pret injekcijas vietu**.
- **Nespiediet** iekams neesat gatavs veikt injekciju.
- **Spiediet pildspalvveida pilnšļirci cik vien iespējams**, lai sāktu injekciju.
- Vienmērīgi spiežot pildspalvveida pilnšļirci **turiet un nospiežiet līdz 10**. Tā varēs injicēt visu nepieciešamo daudzumu.
- Iespējams Jūs dzirdēsiet 2 klikšķus, vienu injekcijas sākumā, otru tuvu injekcijas beigām.
- Pirms pārtraukt spiešanu, **pārliecinieties, ka lodziņš ir aizpildījies ar violetu krāsu**,
- Jūs redzēsiet nelielu pelēkās krāsas lodziņa. Tā tam jābūt.
- Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas.
- Dzeltenais adatas aizsargs nolaidīsies lejā un nosegs adatu.
- Ja lodziņš pilnībā neaizpildās, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Iespējams, ka Jūs neesat saņēmis visu zāļu devu.
- Jūs iespējams redzēsiet mazu asins pilienu injekcijas vietā. Ja tā notiek, piespiediet ādu ar vates vai marles gabaliņu.

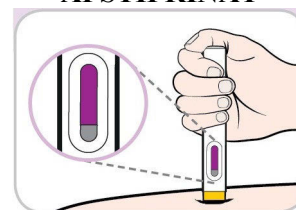
SPIESTS



TURĒT (skaitīt līdz 10)



APSTIPRINĀT



5) Likvidējiet izlietotos materiālus

- Uzreiz pēc lietošanas, ievietojiet izlietoto pilnšļirci necaurduramā konteinerā, piemēram, asu priekšmetu likvidēšanas konteinerā.
- Likvidējiet konteineru asu priekšmetu likvidēšanai atbilstoši vietējām prasībām.
- Pārējos materiālus var izmest sadzīves atkritumos.

