

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 300 mg vedolizumab.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab er et humaniseret IgG₁ monoklonalt antistof, som produceres i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvide til gullighvide frysetørrede stykker eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Colitis ulcerosa

Entyvio er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkelig respons eller mistet respons på eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller en tumor nekrose faktor alfa (TNF α)-antagonist.

Crohns sygdom

Entyvio er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som har haft utilstrækkelig respons eller mistet respons på eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller en tumor nekrose faktor alfa (TNF α)-antagonist.

Pouchitis

Entyvio er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv kronisk pouchitis, som har fået foretaget proktolektomi og ileal pouch anal anastomosis på grund af colitis ulcerosa, og som har haft utilstrækkeligt respons på eller mistet respons på behandling med antibiotika.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af colitis ulcerosa, Crohns sygdom eller pouchitis (se pkt. 4.4). Patienter skal forsynes med indlægssedlen.

Dosering

Colitis ulcerosa

Det anbefalede dosisregime for intravenøs vedolizumab er 300 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, 2 og 6 og så hver 8. uge derefter.

Behandling for patienter med colitis ulcerosa skal seponeres, hvis der ikke observeres tegn på terapeutisk gavn i uge 10 (se pkt. 5.1).

Nogle patienter, som har oplevet et fald i respons, kan få gavn af en øget doseringshyppighed af vedolizumab 300 mg indgivet intravenøst hver 4. uge.

Hos patienter, som har responderet på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i overensstemmelse med standardbehandling.

Gentaget behandling

Hvis behandlingen afbrydes, og det er nødvendigt at genstarte behandling med vedolizumab indgivet intravenøst, kan dosering hver 4. uge overvejes (se pkt. 5.1). I kliniske forsøg strakte behandlingsafbrydelsesperioden sig op til 1 år. Virkningen blev opnået igen uden tydelig stigning af bivirkninger eller infusionsrelaterede reaktioner under gentagen behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Crohns sygdom

Det anbefalede dosisregime for intravenøs vedolizumab er 300 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, 2 og 6 og så hver 8. uge derefter.

Patienter med Crohns sygdom, som ikke har udvist respons, kan nyde gavn af en dosis intravenøs vedolizumab i uge 10 (se pkt. 4.4). Behandlingen bør fortsættes hver 8. uge fra uge 14 hos responderende patienter. Behandlingen for patienter med Crohns sygdom bør seponeres, hvis der ikke observeres tegn på terapeutisk fordel i uge 14 (se pkt. 5.1).

Nogle patienter, som har oplevet et fald i respons, kan nyde gavn af en øget dosishyppighed af Entyvio 300 mg hver 4. uge.

Hos patienter, som har responderet på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i overensstemmelse med standardbehandling.

Gentaget behandling

Hvis behandlingen afbrydes, og det er nødvendigt at starte behandling med intravenøs vedolizumab igen, kan dosering hver 4. uge overvejes (se pkt. 5.1). I kliniske forsøg strakte behandlingsafbrydelsesperioden sig op til 1 år. Virkningen blev opnået igen uden tydelig stigning i bivirkninger eller infusionsrelaterede reaktioner under gentagen behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Pouchitis

Det anbefalede dosisregime for intravenøs vedolizumab er 300 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, 2 og 6 og derefter hver 8. uge .

Behandling med vedolizumab bør indledes parallelt med antibiotika standardbehandling (f.eks. ciprofloxacin i fire uger) (se pkt. 5.1).

Ophør af behandling bør overvejes, hvis der ikke ses tegn på terapeutisk effekt efter 14 ugers behandling med vedolizumab.

Genbehandling

Der foreligger ingen data om genbehandling af patienter med pouchitis.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Populations-farmakokinetiske analyser viste ingen alderseffekt (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Vedolizumab er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Vedolizumabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til intravenøs brug. Det skal rekonstitueres og yderligere fortyndes inden intravenøs administration.

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning administreres som intravenøs infusion over 30 minutter. Patienter skal monitoreres under og efter infusion (se pkt. 4.4).

For instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner som f.eks. tuberkulose (TB), sepsis, cytomegalovirus, listeriosis og opportunistiske infektioner som f.eks. progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intravenøs vedolizumab skal administreres i et opsat behandlingsregime, der kan håndtere akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner, hvis de forekommer. Passende overvågning og medicinske støtteforanstaltninger skal være tilgængelige til øjeblikkelig brug ved intravenøs administration af vedolizumab. Alle patienter skal observeres kontinuerligt under hver infusion. Ved de første 2 infusioner skal de også observeres i ca. 2 timer efter infusionens afslutning for tegn og symptomer på akutte overfølsomhedsreaktioner. Ved alle efterfølgende infusioner skal patienter observeres i ca. 1 time efter infusionens afslutning.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhedsreaktioner

I kliniske studier er der rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (IRR) og overfølsomhedsreaktioner, hvor de fleste var lette til moderate i sværhedsgrad (se pkt. 4.8).

Hvis der opstår en svær IRR, anafylaktisk reaktion eller anden svær reaktion, skal administrationen af Entyvio straks ophøre, og passende behandling påbegyndes (f.eks. adrenalin og antihistaminer) (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår en let til moderat IRR, kan infusionshastigheden sættes ned eller infusionen afbrydes, og passende behandling påbegyndes. Når den lette eller moderate IRR først er stilnet af, kan infusionen fortsætte. Læger bør overveje præmedicinering (f.eks. med antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol) inden den næste infusion for patienter med let til moderat IRR over for vedolizumab i anamnesen for at minimere deres risici (se pkt. 4.8).

Infektioner

Vedolizumab er en tarm-selektiv integrin-antagonist uden identificeret systemisk immunsuppressiv aktivitet (se pkt. 5.1).

Læger skal være opmærksomme på den potentielle øgede risiko for opportunistiske infektioner eller infektioner, som tarmen er beskyttelsesbarriere mod (se pkt. 4.8). Behandling med vedolizumab bør ikke initieres hos patienter med aktive, svære infektioner, før infektionerne er under kontrol, og læger bør overveje at pausere behandling hos patienter, som udvikler en svær infektion, mens de er i fast behandling med vedolizumab. Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at bruge vedolizumab hos patienter med en kontrolleret, kronisk, svær infektion eller med gentagne, svære infektioner i anamnesen. Patienter bør monitoreres nøje for infektioner før, under og efter behandling.

Vedolizumab er kontraindiceret hos patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Inden behandling med vedolizumab påbegyndes, skal patienter screenes for tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer. Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkulosebehandling påbegyndes i overensstemmelse med lokale retningslinjer, inden behandlingen med vedolizumab påbegyndes. Hos patienter, der diagnosticeres med TB, mens de får behandling med vedolizumab, skal behandlingen med vedolizumab seponeres, indtil TB-infektionen er behandlet.

Nogle integrin-antagonister og nogle systemiske immunsuppressive midler er blevet associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjælden og ofte dødelig opportunistisk infektion forårsaget af John Cunningham (JC) virus. Ved at binde sig til $\alpha_4\beta_7$ -integrinet eksprimeret på lymfocytter målrettet mod tarmen, udviser vedolizumab en immunsuppressiv virkning, der er specifik for tarmene. Selv om ingen systemisk immunsuppressiv virkning er bemærket hos raske personer, er virkningerne på det systemiske immunsystems funktion hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom ikke kendt.

Sundhedspersoner bør monitorere patienter, der får vedolizumab, for enhver nyopstået eller forværring af neurologiske tegn og symptomer og evt. overveje henvisning til en neurolog. Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen med vedolizumab seponeres; hvis sygdommen bekræftes, skal behandlingen seponeres.

Maligniteter

Hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er risikoen for malignitet øget. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet (se pkt. 4.8).

Tidligere og samtidig brug af biologiske lægemidler

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg med vedolizumab for patienter, der tidligere er blevet behandlet med natalizumab eller rituximab. Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende vedolizumab til disse patienter.

Patienter, som tidligere har været eksponeret for natalizumab, bør normalt vente mindst 12 uger, inden behandling med vedolizumab initieres, medmindre patientens kliniske tilstand indikerer andet.

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende samtidig brug af vedolizumab og biologiske immunsuppressive lægemidler. Derfor anbefales brugen af vedolizumab til sådanne patienter ikke.

Levende og orale vacciner

I et placebo-kontrolleret studie med raske frivillige sænkede en enkelt 750 mg dosis vedolizumab ikke raten af beskyttende immunitet over for hepatitis B-virus hos forsøgspersoner, som blev vaccineret intramuskulært med 3 doser rekombinant hepatitis B-overfladeantigen. Vedolizumab-eksponerede forsøgspersoner havde lavere serokonversionsrater efter at have fået en dræbt, oral koleravaccine. Virkningen på andre orale og nasale vacciner er ukendt. Det anbefales, at alle patienter inden påbegyndelse af vedolizumab-behandling bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Patienter, der får vedolizumab-behandling, kan fortsætte med at få ikke-levende vacciner. Der foreligger ingen data om den sekundære infektionsoverførsel af levende vacciner hos patienter, der får vedolizumab. Administration af influenzavaccine skal ske med injektion på linje med rutinemæssig klinisk praksis. Andre levende vacciner må kun gives samtidigt med vedolizumab, hvis fordelene klart opvejer risiciene.

Induktion af remission af Crohns sygdom

Induktion af remission af Crohns sygdom kan tage op til 14 uger hos nogle patienter. Årsagerne dertil kendes ikke helt og er muligvis relateret til virkningsmekanismen. Dette bør tages i betragtning især hos patienter, der har svær aktiv sygdom ved baseline og ikke tidligere er blevet behandlet med TNF α -antagonister (se også pkt. 5.1.).

Eksploratoriske analyser af undergrupper fra de kliniske forsøg af Crohns sygdom antyder, at vedolizumab administreret til patienter uden samtidig behandling med kortikosteroider kan være mindre effektiv for induktion af remission af Crohns sygdom end hos de patienter, der allerede er i samtidig kortikosteroidbehandling (uanset samtidig brug af immunmodulerende lægemidler; se pkt. 5.1.).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Vedolizumab er blevet undersøgt hos voksne patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom med samtidig administration af kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler (azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat) og aminosalicylater. Populations-farmakokinetiske analyser tyder på, at samtidig administration af sådanne lægemidler ikke har nogen klinisk betydningsfuld virkning på vedolizumabs farmakokinetiske egenskaber.

Vedolizumab er blevet administreret samtidigt med antibiotika hos voksne patienter med pouchitis (se pkt. 5.1). Farmakokinetikken for vedolizumab er ikke undersøgt hos patienter med pouchitis (se pkt. 5.2).

Vedolizumabs påvirkning af de farmakokinetiske egenskaber af almindeligt samtidigt administrerede lægemidler er ikke blevet undersøgt.

Vaccinationer

Levende vacciner, især levende orale vacciner, bør anvendes med forsigtighed sammen med vedolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under

behandlingen og fortsætte i mindst 18 uger efter den sidste behandling.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vedolizumab til gravide kvinder.

I et lille, prospektivt observationsstudie var hyppigheden af større fødselsdefekter 7,4 % hos 99 kvinder med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik behandling med vedolizumab, og 5,6 % hos 76 kvinder med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik behandling med andre biologiske lægemidler (justeret relativ risiko (RR) 1,07, 95 % konfidensinterval (CI): 0,33; 3,52).

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør brug af vedolizumab undgås under graviditet, medmindre fordelene klart opvejer de potentielle risici for både moder og foster.

Amning

Vedolizumab er påvist i human mælk. Virkningen af vedolizumab på ammede spædbørn og virkningen på mælkeproduktion er ukendt. I et studie kun med modermælk, som undersøgte koncentrationen af vedolizumab i modermælk fra ammende kvinder med aktiv colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik vedolizumab, var koncentrationen af vedolizumab i human modermælk ca. 0,4 % til 2,2 % af maternel serumkoncentration indhentet fra historiske studier af vedolizumab. Den forventede gennemsnitlige daglige dosis af vedolizumab indtaget af spædbarnet var 0,02 mg/kg/dag, hvilket er ca. 21 % af den gennemsnitlige maternelle daglige dosis justeret for kropsvægt.

Beslutningen om at bruge vedolizumab til kvinder, der ammer, skal tage højde for de terapeutiske fordele for moderen og de potentielle risici for barnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om vedolizumabs virkning på human fertilitet. Virkninger på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke blevet formelt vurderet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vedolizumab påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad, idet svimmelhed er indrapporteret hos et lille antal patienter.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er infektioner (såsom nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, bronchitis, influenza og sinusitis), hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste, ledsmerter.

Der er ligeledes rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (med symptomer såsom dyspnø, bronkospasmer, urticaria, rødmen, udslæt og forhøjet blodtryk og hjerterytme) hos patienter, der blev behandlet med vedolizumab.

Tabel over bivirkninger

Følgende tabel over bivirkninger er baseret på erfaringerne fra kliniske studier samt erfaringer efter markedsføring og vises efter systemorganklasse. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opstillet under overskrifter af følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt

(kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Table 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Almindelig	Pneumoni, <i>Clostridium difficile</i> -infektion, bronkitis, gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, influenza, sinusitis, faryngitis, <i>herpes zoster</i>
	Ikke almindelig	Luftvejsinfektion, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis
Immunsystemet	Meget sjælden	Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi
Øjne	Ikke almindelig	Sløret syn
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter, tilstoppet næse, hoste
	Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Analabsces, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipation, abdominal distension, flatulens, hæmorider, rektal blødning*
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, pruritus, eksem, erytem, nattesved, acne
	Ikke almindelig	Føllikulitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
	Almindelig	Muskelkramper, rygsmerter, muskelsvaghed, træthed, smerter i ekstremiteter

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pyreksi, infusionsrelateret reaktion (asteni* og ubehag i brystet*), reaktion på infusionsstedet (herunder: smerter og irritation på infusionsstedet)
	Ikke almindelig	Kuldegysninger, patienten fryser
*Rapporteret i EARNEST pouchitis studie		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*Infusionsrelaterede reaktioner*

I GEMINI 1 og 2 kontrollerede studier (colitis ulcerosa og Crohns sygdom), fik 4 % af patienter behandlet med intravenøs vedolizumab og 3 % af placebo-behandlede patienter en bivirkning, som investigatoren definerede som en infusionsrelateret reaktion (IRR) (se pkt. 4.4). Ingen foretrukken term, rapporteret som en IRR, forekom ved en hyppighed over 1 %. De fleste IRR'er var lette eller moderate i intensitet, og < 1 % resulterede i seponering af studiebehandlingen. Observerede IRR'er forsvandt som regel uden nogen eller kun minimal intervention efter infusionen. De fleste infusionsrelaterede reaktioner forekom inden for de første 2 timer. Af de patienter, der havde infusionsrelaterede reaktioner, havde patienterne, som var blevet behandlet med intravenøs vedolizumab, flere infusionsrelaterede reaktioner inden for de første 2 timer til sammenligning med infusionsrelaterede reaktioner hos patienter, der havde fået placebo. De fleste infusionsrelaterede reaktioner var ikke alvorlige og forekom under infusionen eller inden for den første time efter infusionens afslutning.

Én alvorlig bivirkning i form af en IRR blev rapporteret hos en patient med Crohns sygdom under den anden infusion (de rapporterede symptomer var dyspnø, bronkospasme, urticaria, blussen, udslæt samt forhøjet blodtryk og hjertefrekvens); bivirkningen forsvandt efter afbrydelse af infusionen og behandling med antihistamin og intravenøs hydrokortison. Hos patienter, som modtog intravenøs behandling med vedolizumab i uge 0 og 2 efterfulgt af placebo, blev der ikke set nogen stigning i antallet af IRR ved genbehandling med intravenøs vedolizumab efter tab af respons.

I det kontrollerede EARNEST studie (pouchitis) med intravenøs vedolizumab blev der rapporteret overfølsomhedsreaktioner, herunder IRR'er, hos 3 ud af 51 patienter (5,9 %) i vedolizumabgruppen og hos 2 ud af 51 patienter (3,9 %) i placebogruppen. De særskilte foretrukne termer omfattede mundsår, hævelser, perifert ødem, ubehag i brystet, asteni, akut nyreskade, obstruktiv lungesygdom og rødmen. Alle bivirkninger blev rapporteret som lette til moderate i intensitet, ingen blev anset for at være alvorlige, og ingen medførte udtrædelse af studiet.

Infektioner

I GEMINI 1 og 2 kontrollerede studier (colitis ulcerosa og Crohns sygdom) med intravenøs behandling med vedolizumab var raten af infektioner 0,85 pr. patientår hos vedolizumab-behandlede patienter og 0,70 pr. patientår hos placebo-behandlede patienter. Infektionerne bestod primært af nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion, sinusitis og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte behandlingen med vedolizumab, efter infektionen var behandlet.

I GEMINI 1 og 2 kontrollerede studier med intravenøs behandling med vedolizumab var raten af alvorlige infektioner 0,07 pr. patientår hos vedolizumab-behandlede patienter og 0,06 pr. patientår hos placebo-behandlede patienter. Over tid var der ingen signifikant stigning i raten af alvorlige infektioner.

Idet kontrollerede EARNEST studie (pouchitis) med intravenøs vedolizumab oplevede kun 1 ud af 51 patienter (2,0 %) i vedolizumabgruppen en alvorlig infektion i form af gastroenteritis. Patienten blev hospitalsindlagt til observation, kom sig over hændelsen og fuldførte studiet.

I kontrollerede studier og ublindede studier (colitis ulcerosa og Crohns sygdom) hos voksne, der modtog intravenøs behandling med vedolizumab, er der rapporteret om alvorlige infektioner, bl.a. tuberkulose, sepsis (i nogle tilfælde dødelige), salmonella-sepsis, listeria-meningitis og cytomegaloviral colitis.

I kliniske studier med intravenøs behandling med vedolizumab (colitis ulcerosa og Crohns sygdom) var raten af infektioner hos vedolizumab-behandlede patienter med et BMI på 30 kg/m² og derover højere end hos dem med et BMI på under 30 kg/m².

I kliniske studier med intravenøs behandling med vedolizumab (colitis ulcerosa og Crohns sygdom) blev der rapporteret en lidt højere forekomst af alvorlige infektioner hos vedolizumab-behandlede patienter, som tidligere var blevet eksponeret for TNF α -antagonistbehandling sammenlignet med TNF α -antagonistbehandlingsnaive patienter.

Malignitet

Generelt tyder resultaterne fra det kliniske program til dato ikke på, at der er øget risiko for malignitet ved vedolizumab-behandling; antallet af maligniteter var dog lille, og den langsigtede eksponering var begrænset. Langsigtede sikkerhedsvurderinger pågår løbende.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 10 mg/kg (ca. 2,5 gange den anbefalede dosis) er blevet intravenøst administreret i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen dosis-begrænsende toksicitet i kliniske forsøg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive lægemidler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG05.

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et tarm-selektivt, immunsuppressivt, biologisk lægemiddel. Det er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig specifikt til $\alpha_4\beta_7$ integrinet, som fortrinsvis eksprimeres på T-hjælper lymfocytter målrettet mod tarmen. Ved at binde sig til $\alpha_4\beta_7$ på visse lymfocytter hæmmer vedolizumab adhæsion af disse celler til det mukosale addressin celleadhæsionsmolekyle-1 (MAdCAM-1), men ikke til det vaskulære celleadhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 eksprimeres hovedsagelig på tarmens endotelceller og spiller en kritisk rolle i ekstravasation af T-lymfocytter til væv i mave-tarm-kanalen. Vedolizumab binder sig ikke til og hæmmer heller ikke funktionen af $\alpha_4\beta_1$ og $\alpha_E\beta_7$ integriner.

$\alpha_4\beta_7$ integrinet eksprimeres på en separat undergruppe af memory-T-hjælperlymfocytter, som fortrinsvis migrerer ind i mave-tarm-kanalen og forårsager betændelse, som er karakteristisk for colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Begge sygdomme er kroniske, inflammatoriske, immunologisk

mederede tilstande i mave-tarm-kanalen. Vedolizumab reducerer den gastrointestinale inflammation hos patienter med colitis ulcerosa, Crohns sygdom og pouchitis. Når interaktionen af $\alpha_4\beta_7$ med MAdCAM-1 hæmmes med vedolizumab, forhindres transmigrationen af memory-T-hjælper lymfocytter modrettet mod tarmen over det vaskulære endotel ind i parenkymvævet hos ikke-humane primater og fremkalder en reversibel 3-foldig forøgelse af disse celler i perifert blod. Museforstadiet af vedolizumabs lindrede den gastrointestinale inflammation hos hvidtoppede tamariner med colitis, en model af colitis ulcerosa.

Hos raske forsøgspersoner, patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom forøger vedolizumab ikke neutrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjælpe- og cytotoxiske T-lymfocytter, totale memory-T-hjælpe-lymfocytter, monocytter eller naturlige dræberceller i det perifere blod, og ingen leukocytose er observeret.

Vedolizumab påvirkede ikke immunovervågning og inflammation af centralnervesystemet i eksperimentel autoimmun encefalomyelitis hos ikke-humane primater, en model af multipel sklerose. Vedolizumab påvirkede ikke immunrespons over for antigen-belastning i dermis og muskler (se pkt. 4.4). I modsætning hertil hæmmede vedolizumab immunrespons over for en gastrointestinal antigen-belastning hos raske, frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4).

Immungenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod vedolizumab under behandling med vedolizumab, og de fleste af disse er neutraliserende. Dannelsen af anti-vedolizumab-antistoffer er forbundet med øget clearance af vedolizumab og nedsatte rater af klinisk remission.

Der er rapporteret infusionsrelaterede reaktioner efter infusion af vedolizumab hos patienter med anti-vedolizumab-antistoffer.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg med intravenøs vedolizumab ved doser fra 0,2 til 10 mg/kg blev der hos patienter observeret > 95 % mætning af $\alpha_4\beta_7$ receptorer på undergrupper af cirkulerende lymfocytter involveret i tarmimmunovervågning.

Vedolizumab påvirkede ikke $CD4^+$ og $CD8^+$ transport i centralnervesystemet (CNS), hvilket ses ved manglende ændring i forholdet af $CD4^+/CD8^+$ i cerebrospinalvæsken præ- og postvedolizumab administration hos raske, frivillige forsøgspersoner. Disse data er i overensstemmelse med undersøgelser i ikke-humane primater, hvor der ikke blev konstateret effekt på immunovervågning af CNS.

Klinisk virkning og sikkerhed

Colitis ulcerosa

Virkning og sikkerhed ved intravenøs behandling med vedolizumab til voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på ≥ 2) blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, der vurderende effektendepunkterne i uge 6 og uge 52 (GEMINI 1). De inkluderede patienter havde manglende respons på mindst én konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler og/eller TNF α -antagonisten infliximab (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med fast dosis af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt.

Ved vurderingen af uge 6 endepunkterne var 374 patienter randomiseret på en dobbeltblind måde (3:2) til at få vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0 og uge 2. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter med klinisk respons (defineret som en reduktion af det totale Mayo-score på ≥ 3 point og ≥ 30 % fra baseline ledsaget af et fald i rektal-blødning-subscore på ≥ 1 point eller en

absolut-rektal-blødning-subscore på ≤ 1 point) i uge 6. Tabel 2 viser resultaterne fra de primære og sekundære endepunkter, der blev vurderet.

Tabel 2. Uge 6 effektresultater fra GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinisk respons	26 %	47 %*
Klinisk remission [§]	5 %	17 % [†]
Mucosaheling [¶]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remission: Total Mayo-score på ≤ 2 point, uden individuel subscore > 1 point

[¶]Mucosaheling: Mayo-endoskopi-subscore på ≤ 1 point

Den gavnlige virkning af vedolizumab på klinisk respons, remission og mucosaheling blev observeret både hos patienter uden tidligere TNF α -antagonist-eksponering og hos patienter med manglende respons på tidligere TNF α -antagonist-behandling.

I GEMINI 1 fik 2 kohorter af patienter vedolizumab i uge 0 og uge 2: patienter i kohorte 1 blev randomiseret til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo på en dobbeltblind måde, og patienter i kohorte 2 blev behandlet ublindt med vedolizumab 300 mg. For at vurdere effekten i uge 52 blev 373 patienter fra kohorte 1 og 2, som var blevet behandlet med vedolizumab og havde opnået klinisk respons i uge 6, randomiseret på en dobbeltblind måde (1:1:1) til et af følgende regimer, der begyndte i uge 6: vedolizumab 300 mg hver 8. uge, vedolizumab 300 mg hver 4. uge eller placebo hver 4. uge. Startende i uge 6 skulle patienter, der havde opnået klinisk respons og fik kortikosteroider, begynde et nedtrappingsregime for kortikosteroider. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i klinisk remission i uge 52. Tabel 3 viser resultaterne fra de primære og sekundære endepunkter, der blev vurderet.

Tabel 3. Uge 52 effektresultater fra GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab	
		i.v. hver 8. uge n = 122	Vedolizumab i.v. hver 4. uge n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Mucosaheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remission [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebo-gruppen omfatter de forsøgspersoner, som fik vedolizumab i uge 0 og uge 2 og blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons i uge 6 og 52

[#]Vedvarende klinisk remission: Klinisk remission i uge 6 og 52

^{*}Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter, der brugte orale kortikosteroider ved baseline, men var holdt op med at bruge kortikosteroider fra uge 6 og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter var n = 72 for placebo, n = 70 for vedolizumab indgivet hver 8. uge og n = 73 for vedolizumab indgivet hver 4. uge

Eksploratoriske analyser giver yderligere data om de vigtigste subpopulationer, der er undersøgt. Ca. en -tredjedel af patienterne havde manglende respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling. Blandt disse patienter opnåede 37 %, der fik vedolizumab hver 8. uge, 35 %, der fik vedolizumab hver 4. uge, og 5 %, der fik placebo, klinisk remission i uge 52. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), mucosaheling (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) blev set hos populationen, som tidligere havde

manglende respons på TNF α -antagonistbehandling og som blev behandlet med hhv. vedolizumab hver 8. uge, vedolizumab hver 4. uge og placebo.

Patienter med manglende respons i uge 6, forblev i studiet og fik vedolizumab hver 4. uge. Klinisk respons på partiel Mayo-score blev opnået i uge 10 og uge 14 af større procentdele af vedolizumab-patienter (hhv. 32 % og 39 %) sammenlignet med placebo-patienter (hhv. 15 % og 21 %).

Patienter, som havde mistet respons på vedolizumab, da de blev behandlet hver 8. uge, fik lov til at indgå i et ublindat forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter var der opnået klinisk remission hos 25 % af patienterne i uge 28 og uge 52.

Patienter, som opnåede klinisk respons efter at have fået vedolizumab i uge 0 og 2 og så blev randomiseret til placebo (i 6 til 52 uger) og mistede respons, fik lov til at indgå i det ublindede forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter var der opnået klinisk remission hos 45% af patienterne i uge 28 og hos 36 % af patienterne i uge 52.

I dette ublindede forlængelsesstudie blev fordelene ved vedolizumab-behandling vurderet i henhold til partiel Mayo-score, klinisk remission og klinisk respons vist i op til 196 uger.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQOL) blev vurderet ved hjælp af spørgeskemaet om inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ), et sygdomsspecifikt instrument samt de generelle spørgeskemaer SF-36 og EQ-5D. Eksploratorisk analyse viser, at klinisk betydningsfulde forbedringer blev observeret for vedolizumab-grupperne, og forbedringerne var signifikant større i sammenligning med placebo-gruppen i uge 6 og uge 52 på EQ-5D- og EQ-5D VAS-scorer, alle subskalaer af IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funktion, mental funktion og social funktion) og alle subskalaer af SF-36, herunder på den fysiske helbreds-komponent (PCS) og den mentale helbreds-komponent (MCS).

Crohns sygdom

Virkning og sikkerhed ved intravenøs behandling med vedolizumab af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdomsaktivitetsindeks- [CDAI] score på 220 til 450) blev vurderet i 2 studier (GEMINI 2 og 3). Inkluderede patienter har ikke responderet på mindst én konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med fast dosis af orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tilladt.

GEMINI 2 studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg, der vurderede effektendepunkterne i uge 6 og uge 52. Patienter (n = 368) blev randomiseret på en dobbeltblindet måde (3:2) til at få 2 doser vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0 og uge 2. De 2 primære endepunkter var procentdelen af patienter i klinisk remission (defineret som CDAI-score på \leq 150 point) i uge 6 og procentdelen af patienter med forøget klinisk respons (defineret som et \geq 100-point fald i CDAI-score fra baseline) i uge 6 (se Tabel 4).

I GEMINI 2 deltog 2 kohorter af patienter, som fik vedolizumab i uge 0 og 2: Patienter i kohorte 1 blev randomiseret til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo på en dobbeltblindet måde, og patienter i kohorte 2 blev behandlet ublindat med vedolizumab 300 mg. For at vurdere virkningen i uge 52 blev 461 patienter fra kohorte 1 og 2, som var blevet behandlet med vedolizumab og havde opnået klinisk respons (defineret som et \geq 70-point fald i CDAI-score fra baseline) i uge 6, randomiseret på en dobbeltblindet måde (1:1:1) til ét af følgende regimer, der begyndte i uge 6: vedolizumab 300 mg hver 8. uge, vedolizumab 300 mg hver 4. uge eller placebo hver 4. uge. Patienter med klinisk respons i uge 6 skulle begynde nedtrapning af kortikosteroider. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i klinisk remission i uge 52 (se Tabel 5).

GEMINI 3 studiet var et andet randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie, som vurderede effekten i uge 6 og uge 10 hos undergruppen af patienter, defineret som patienter med manglende respons på mindst 1 konventionel behandling og manglende respons på TNF α -antagonistbehandling

(herunder primære non-respondere) samt den generelle population, der også inkluderede patienter med manglende respons på mindst 1 konventionel behandling og var naive til TNF α -antagonistbehandling. Patienter (n = 416), som inkluderede ca. 75 % patienter med manglende respons på TNF α -antagonistbehandling, blev randomiseret på en dobbeltblind måde (1:1) til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0, 2 og 6. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i klinisk remission i uge 6 i subpopulationen, som ikke havde opnået respons på TNF α -antagonistbehandling. Som nævnt i Tabel 4, selv om det primære endepunkt ikke blev opfyldt, viser eksploratoriske analyser, at der blev observeret klinisk betydningsfulde resultater.

Tabel 4. Effektræsultater for GEMINI 2 og 3 studier i uge 6 og uge 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2 studiet		
Klinisk remission, uge 6		
Generelt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Manglende respons på TNF α -antagonistbehandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Forøget klinisk respons, uge 6		
Generelt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Manglende respons på TNF α -antagonistbehandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
CRP-ændring i serum fra baseline til uge 6, median (μ g/ml)		
Generelt [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 studiet		
Klinisk remission, uge 6		
Generelt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, uge 10		
Generelt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Vedholdende klinisk remission ^{#,¶}		
Generelt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)

Tabel 4. Effektræsultater for GEMINI 2 og 3 studier i uge 6 og uge 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
Endepunkt		
Forbedret klinisk respons, uge 6		
Generelt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ikke statistisk signifikant[‡]sekundært endepunkt skal ses som eksplorativt ved forud specificeret statistisk testningsprocedure[§]ikke statistisk signifikant; de andre endepunkter blev derfor ikke testet statistisk[¶]n = 157 for placebo og n = 158 for vedolizumab[#]Vedholdende klinisk remission: klinisk remission i uge 6 og 10[^]Eksploratorisk endepunkt**Tabel 5. Effektræsultater for GEMINI 2 i uge 52**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. hver 8. uge n = 154	Vedolizumab i.v. hver 4. uge n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Forøget klinisk respons	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Vedvarende klinisk remission [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebo-gruppen omfatter de forsøgspersoner, som fik vedolizumab i uge 0 og uge 2 og blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52.

[†]p < 0,001[‡]p < 0,05[§]Kortikosteroid-fri klinisk remission: Patienter, der brugte orale kortikosteroider ved baseline, men var holdt op med at tage kortikosteroider i uge 6 og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter var n = 82 for placebo, n = 82 for vedolizumab hver 8. uge og n = 80 for vedolizumab hver 4. uge[¶]Vedvarende klinisk remission: Klinisk remission ved \geq 80 % af studiebesøg, herunder sidste besøg (uge 52)

Eksploratoriske analyser undersøgte effekterne af samtidig administration af kortikosteroider og immunmodulerende lægemidler på induktion af remission med vedolizumab. Kombinationsbehandling, især med samtidig administration af kortikosteroider, lader til at være mere effektiv med hensyn til at inducere remission i Crohns sygdom end vedolizumab alene eller med samtidig administration af immunmodulerende lægemidler, som viste en mindre forskel fra placebo i remissionsraten. Den kliniske remissionsrate i GEMINI 2 i uge 6 var 10 % (forskell fra placebo 2 %, 95 % CI: -6, 10) ved administration uden kortikosteroider sammenlignet med 20 % (forskell fra placebo 14 %, 95 % CI: -1, 29) ved samtidig administration af kortikosteroider. I GEMINI 3 i uge 6 og 10 var de kliniske remissionsrater hhv. 18 % (forskell fra placebo 3 %, 95 % CI: -7, 13) og 22 % (forskell fra placebo 8 %, 95 % CI: -3, 19) ved administration uden kortikosteroider sammenlignet med 20 % (forskell fra placebo 11 %, 95 % CI: 2, 20) og 35 % (forskell fra placebo 23 %, 95 % CI: 12, 33) ved samtidig administration af kortikosteroider. Disse effekter blev set, uanset om der var samtidig administration af immunmodulerende lægemidler eller ej.

Eksploratoriske analyser giver yderligere data om de vigtigste subpopulationer, der er undersøgt. I GEMINI 2 havde ca. halvdelen af patienter tidligere haft manglende respons på TNF α -antagonistbehandling. Blandt disse patienter opnåede 28 %, der fik vedolizumab hver 8. uge, 27 %, der fik vedolizumab hver 4. uge, og 13 %, der fik placebo, klinisk remission i uge 52. Forøget klinisk respons blev opnået hos hhv. 29 %, 38 % og 21 %, og kortikosteroidfri klinisk remission blev opnået hos hhv. 24 %, 16 % og 0 %.

Patienter, som ikke havde opnået respons i uge 6 i GEMINI 2, forblev i studiet og fik vedolizumab hver 4. uge. Forøget klinisk respons blev observeret i uge 10 og uge 14 af større procentdele af

vedolizumab-patienter (hhv. 16 % og 22 %) sammenlignet med placebo-patienter (hhv. 7 % og 12 %). På disse tidspunkter var der ingen klinisk betydningsfuld forskel i klinisk remission mellem behandlingsgrupperne. Analyse på patienter i klinisk remission i uge 52, som ikke havde responderet i uge 6, men opnåede respons i uge 10 eller uge 14, indikerede, at de kunne få gavn af en dosis vedolizumab i uge 10.

Patienter, som havde mistet respons på vedolizumab, da de blev behandlet hver 8. uge i GEMINI 2, fik lov til at indgå i et ublindat forlængelsesstudie og fik vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 23 % af patienterne i uge 28 og hos 32 % af patienter i uge 52.

Patienter, som opnåede klinisk respons efter at have fået vedolizumab i uge 0 og 2 og så blev randomiseret til placebo (i 6 til 52 uger) og mistede respons, fik lov til at indgå i det ublindede forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 46 % af patienterne i uge 28 og hos 41 % af patienterne i uge 52.

I dette ublindede forlængelsesstudie blev der observeret klinisk remission og klinisk respons hos patienter i op til 196 uger.

Eksploratoriske analyser viser, at der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer for grupperne, der fik vedolizumab hver 4. uge og hver 8. uge i GEMINI 2, og at forbedringerne var signifikant større sammenlignet med placebo-gruppen fra baseline til uge 52 på EQ-5D- og EQ-5D VAS-scorer, total IBDQ-score og IBDQ-subskalaer af tarmsymptomer og systemisk funktion.

Pouchitis

Effekt og sikkerhed af intravenøs vedolizumab ved behandling af voksne patienter med kronisk pouchitis blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie der undersøgte effekten ved uge 14 og uge 34 (EARNEST). Deltagende patienter havde gennemgået proktoktomi og ileal pouch-anal I anastomosis (IPPA) på grund af colitis ulcerosa minimum ét år inden randomisering og havde udviklet aktiv kronisk pouchitis (defineret som antibiotika-afhængig (tilbagevendende) eller antibiotika-refraktær), med en modificeret mPDAI-score (*modified Pouchitis Disease Activity Index*) ved *baseline* ≥ 5 og en endoskopisk subscore ≥ 2 . Alle patienter modtog samtidig antibiotikabehandling med ciprofloxacin 500 mg to gange dagligt fra begyndelsen af behandlingen til og med uge 4. Patienterne fik supplerende antibiotika under studiet efter behov, herunder ved opblussen af pouchitis.

Patienterne (n = 102) blev randomiseret (1:1) til at få enten intravenøs vedolizumab 300 mg eller intravenøs placebo i uge 0, 2 og 6 og derefter hver 8. uge indtil uge 30. Det primære endepunkt var klinisk remission (defineret som en mPDAI-score < 5 og en reduktion i samlet mPDAI-score på ≥ 2 point i forhold til *baseline*) i uge 14. Tabel 6 viser resultaterne af de primære og sekundære endepunkter i uge 14, og tabel 7 viser resultaterne af de sekundære endepunkter i uge 34.

Tabel 6. Effekresultater for EARNEST i uge 14

Endepunkt	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Forskel
			Vedolizumab-Placebo (95% CI) [procentpoint]
Klinisk remission*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9, 37,5)
PDAI-remission [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0, 41,4)
Klinisk respons [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0, 47,6)

*Klinisk remission defineres som mPDAI-score < 5 og en reduktion i samlet mPDAI-score på ≥ 2 point i forhold til *baseline*

[†]p < 0,05

[‡]PDAI-remission defineres som en PDAI-score < 7 og en reduktion i PDAI-score på ≥ 3 point i forhold til *baseline*

[§]Klinisk respons defineres som en reduktion i mPDAI-score på ≥ 2 point i forhold til *baseline*

Tabel 7. Effektræsultater for EARNEST i uge 34

Endepunkt	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Forskel
			Vedolizumab-Placebo (95% CI) [procentpoint]
Klinisk remission*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3, 35,1)
PDAI-remission‡	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9, 37,0)
Klinisk respons§	29,4 %	51 %†	21,6 (1,9, 39,8)

*Klinisk remission defineres som mPDAI-score < 5 og en reduktion i samlet mPDAI-score på ≥ 2 point i forhold til *baseline*

‡PDAI-remission defineres som en PDAI-score < 7 og en reduktion i PDAI-score på ≥ 3 point i forhold til *baseline*

§Klinisk respons defineres som en reduktion i mPDAI-score på ≥ 2 point i forhold til *baseline*

Cirka to tredjedele af patienterne havde tidligere fået TNF α -antagonistbehandling (for UC eller pouchitis) (33 i vedolizumabgruppen og 31 i placebogruppen). Blandt disse patienter opnåede 33,3 % i vedolizumabgruppen klinisk remission i uge 14 sammenlignet med 9,7 % i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemedelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med vedolizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved colitis ulcerosa, Crohns sygdom og pouchitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vedolizumabs farmakokinetik ved enkelt-doser og multiple doser er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner og hos patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa eller Crohns sygdom. Farmakokinetikken for vedolizumab er ikke undersøgt hos patienter med pouchitis, men er forventet at være tilsvarende farmakokinetikken hos patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Hos patienter, administreret med 300 mg vedolizumab som en 30-minutters intravenøs infusion i uge 0 og 2, var de gennemsnitlige koncentrationer af serum i uge 6 på 27,9 mikrog/ml (SD ± 15,51) ved colitis ulcerosa og 26,8 mikrog/ml (SD ± 17,45) ved Crohns sygdom. I studier med intravenøs vedolizumab startende i uge 6, fik patienter 300 mg intravenøs vedolizumab hver 8. eller 4. uge. Hos patienter med colitis ulcerosa var de gennemsnitlige steady-state koncentrationer af serum hhv. 11,2 mikrog/ml (SD ± 7,24) og 38,3 mikrog/ml (SD ± 24,43). Hos patienter med Crohns sygdom var de gennemsnitlige steady-state koncentrationer af serum hhv. 13,0 mikrog/ml (SD ± 9,08) og 34,8 mikrog/ml (SD ± 22,55).

Fordeling

Populations-farmakokinetiske analyser indikerer, at vedolizumabs fordelingsvolumen er ca. 5 liter. Vedolizumabs plasmaproteinbinding er ikke blevet vurderet. Vedolizumab er et terapeutisk, monoklonalt antistof og forventes ikke at binde sig til plasmaproteiner.

Vedolizumab krydser ikke blod-hjerne-barrieren efter intravenøs administration. Vedolizumab 450 mg, der blev administreret intravenøst, blev ikke konstateret i cerebrospinalvæsken hos raske forsøgspersoner.

Elimination

Populations-farmakokinetiske analyser baseret på intravenøse og subkutane data indikerer, at vedolizumabs clearance er ca. 0,162 l/dag (via en lineær eliminationsvej), og at serumhalveringstiden er 26 dage. Den nøjagtige eliminationsvej for vedolizumab er ikke kendt. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at mens lavt albumin, højere legemsvægt og tidligere behandling med

anti-TNF-lægemidler kan øge vedolizumab-clearance, anses deres effekt ikke for at være klinisk relevant.

Linearitet

Vedolizumab viste lineær farmakokinetik ved serumkoncentrationer, der var højere end 1 mikrog/ml.

Særlige populationer

Vedolizumabs clearance hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom baseret på farmakokinetiske populationsanalyser påvirkes ikke af alder. Alder forventes ikke at påvirke vedolizumabs clearance hos patienter med pouchitis. Der er ikke udført formelle studier for at undersøge effekterne af nedsat nyre- eller leverfunktion på vedolizumabs farmakokinetiske egenskaber.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke blevet udført langsigtede dyreforsøg med vedolizumab for at vurdere dets carcinogene potentiale, fordi der ikke findes farmakologisk responsive modeller for monoklonale antistoffer. Hos en farmakologisk responsiv dyreart (cynomolgus aber) var der ingen tegn på cellulær hyperplasi eller systemisk immunmodulation, som potentielt kunne associeres med oncogenese i 13- og 26-ugers toksikologiske studier. Endvidere konstateredes der ingen virkninger af vedolizumab på proliferationsraten eller cytotoxiciteten af en human tumorcellelinje, der eksprimerede $\alpha_4\beta_7$ -integrinet in vitro.

Der er ikke udført specifikke fertilitetsstudier med vedolizumab på dyr. Der kan ikke drages nogen afgørende konklusion fra toksicitetsstudiet med gentagne doser vedrørende mandlige reproduktionsorganer hos cynomolgusaber. I betragtning af at vedolizumab ikke binder sig til det mandlige reproduktionsvæv hos aber og mennesker og den intakte mandlige fertilitet observeret hos β_7 -integrin-knockout-mus, forventes det ikke, at vedolizumab påvirker mandlig fertilitet.

Administration af vedolizumab til drægtige cynomolgusaber under det meste af drægtigheden resulterede ikke i nogen tegn på virkninger på teratogenicitet, prænatal eller postnatal udvikling hos unger op til 6 måneder. Lave niveauer (< 300 mikrog/l) af vedolizumab blev konstateret på dag 28 postpartum i mælken hos 3 ud af 11 cynomolgusaber, behandlet med 100 mg/kg vedolizumab med en dosis hver 2. uge og ikke på noget dyr, som fik 10 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidinmonohydrochlorid
L-argininhydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Stabilitet mhp. senere anvendelse af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er påvist i 8 timer ved 2 °C-8 °C.

Stabilitet mhp. senere anvendelse af opløsningen fortyndet i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i infusionsposen er påvist i 12 timer ved 20 °C-25 °C eller 24 timer ved 2 °C-8 °C.

Den kombinerede stabilitet mhp. senere anvendelse for hætteglasset med vedolizumab og infusionsposen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning er i alt 12 timer ved 20 °C-25 °C eller 24 timer ved 2 °C-8 °C. En 24-timers opbevaringstid kan omfatte op til 8 timer ved 2 °C-8 °C for den rekonstituerede opløsning i hætteglasset og op til 12 timer ved 20 °C-25 °C for den fortyndede opløsning i infusionsposen, men infusionsposen skal opbevares i køleskab (2 °C-8 °C) i resten af de 24 timer.

Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset og den fortyndede opløsning i infusionsposen må ikke nedfryses.

	Opbevaringsforhold	
	Køleskab (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstitueret opløsning i hætteglasset	8 timer	Må ikke gemmes ¹
Fortyndet opløsning i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning	24 timer ^{2,3}	12 timer ²

¹ Op til 30 minutter er tilladt til rekonstitution.

² Dette tidsrum er under antagelse af, at den rekonstituerede opløsning straks fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og kun opbevares i infusionsposen. Tidsrum, hvor den rekonstituerede opløsning har været opbevaret i hætteglasset, skal trækkes fra det tidsrum, i hvilket opløsningen må opbevares i infusionsposen.

³ Dette tidsrum kan omfatte op til 12 timer ved 20 °C-25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i hætteglas (type 1 glas) (20 ml) monteret med gummiprop og aluminiumforsegling beskyttet med plasthætte.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning til rekonstitution og infusion

1. Anvend aseptisk teknik, når Entyvio-opløsningen klargøres til intravenøs infusion.
2. Fjern vippehætten fra hætteglasset, og tør af med en spritserviet. Vedolizumab rekonstitueres med 4,8 ml sterilt vand til injektionsvæske ved stuetemperatur (20 °C-25 °C). Der skal anvendes en sprøjte med en 21-25 G (gauge) kanyle.
3. Kanylen stikkes ned midt gennem proppen på hætteglasset, og væskestrømmen rettes mod hætteglassets side for at undgå for stor skumdannelse.
4. Hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt i mindst 15 sekunder. Må ikke rystes kraftigt eller vendes på hovedet.

5. Lad hætteglasset stå i op til 20 minutter ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) for at give tid til rekonstitution, og så eventuelt skum kan lægge sig; i dette tidsrum kan hætteglasset hvirvles rundt og undersøges, for at se om alt pulver er opløst. Hvis det ikke er helt opløst efter 20 minutter, skal det stå endnu 10 minutter, indtil det er helt opløst.
6. Før fortynding skal den rekonstituerede opløsning undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar eller opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Rekonstitueret opløsning med ukarakteristisk farve eller med partikler må ikke administreres.
7. Når pulveret er opløst, vendes hætteglasset forsigtigt på hovedet 3 gange.
8. Træk straks 5 ml (300 mg) af det rekonstituerede Entyvio op ved hjælp af en sprøjte med en 21-25 G (gauge) kanyle.
9. Tilsæt de 5 ml (300 mg) af det rekonstituerede Entyvio til 250 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og bland forsigtigt i infusionsposen (5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning behøver ikke trækkes op fra infusionsposen før tilsætningen af Entyvio). Tilsæt ikke andre lægemidler til den tilberedte infusionsopløsning eller det intravenøse infusionsset. Infusionsopløsningen administreres over 30 minutter (se pkt. 4.2).

Efter rekonstitution af infusionsopløsningen skal den anvendes snarest muligt.

Ikke anvendte rester af den rekonstituerede opløsning eller infusionsopløsningen må ikke opbevares og anvendes igen.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014

Dato for seneste fornyelse: 12. december 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 108 mg vedolizumab i 0,68 ml opløsning.

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 108 mg vedolizumab i 0,68 ml opløsning.

Vedolizumab er et humaniseret IgG₁ monoklonalt antistof, som produceres i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Farveløs til gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Colitis ulcerosa

Entyvio er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft utilstrækkelig respons eller mistet respons på eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller en tumor nekrose faktor alfa (TNF α)-antagonist.

Crohns sygdom

Entyvio er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, som har haft utilstrækkelig respons eller mistet respons på eller var intolerante over for enten konventionel behandling eller en tumor nekrose faktor alfa (TNF α)-antagonist.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af colitis ulcerosa eller Crohns sygdom (se pkt. 4.4). Patienter skal forsynes med indlægssedlen.

Dosering

Colitis ulcerosa og Crohns sygdom

Det anbefalede dosisregime for subkutan behandling med vedolizumab som vedligeholdelsesbehandling efter mindst 2 intravenøse infusioner er 108 mg administreret som en

subkutan injektion hver 2. uge. Den første subkutane dosis skal administreres i stedet for den næste planlagte intravenøse dosis og derefter administreres en dosis hver 2. uge. For det intravenøse dosisregime, se pkt. 4.2 i produktresuméet for Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Der foreligger utilstrækkelige data til at fastslå, om patienter, som oplever nedsat respons ved subkutan vedligeholdelsesbehandling med vedolizumab, vil få gavn af at øge doseringshyppigheden.

Der foreligger ingen data om patienter, der under vedligeholdelsesbehandlingen, skifter fra subkutan behandling med vedolizumab til intravenøs behandling.

Hos patienter, som har responderet på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduceres og/eller seponeres i overensstemmelse med standardbehandling.

Gentaget behandling og glemte doser

Hvis subkutan behandling med vedolizumab afbrydes, eller hvis patienten springer en planlagt subkutan dosis vedolizumab over, skal patienten vejledes om at injicere den næste subkutane dosis snarest muligt og derefter hver 2. uge. I kliniske forsøg strakte perioden for afbrudt behandling sig op til 46 uger uden tydelig øgning i forekomst af bivirkninger eller reaktioner på injektionsstedet under genoptagelse af subkutan behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter. Populations-farmakokinetiske analyser viste ingen alderseffekt (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Vedolizumab er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Vedolizumabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Entyvio injektionsvæske, opløsning (i fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen) er udelukkende til subkutan injektion.

Efter passende oplæring i korrekt subkutan injektionsteknik, kan patienten eller en omsorgsperson injicere vedolizumab subkutan, hvis lægen anser det for hensigtsmæssigt. Fyldestgørende instruktioner vedrørende administration ved hjælp af den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen er beskrevet i de tilhørende indlægssedler.

For yderligere instruktioner om forberedelse og særlige forholdsregler vedrørende håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktive, svære infektioner som f.eks. tuberkulose (TB), sepsis, cytomegalovirus, listeriosis og opportunistiske infektioner som f.eks. progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner

I kliniske studier er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, hvor de fleste var lette til moderate i sværhedsgrad (se pkt. 4.8).

Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller anden svær reaktion, skal administrationen af vedolizumab straks ophøre, og passende behandling påbegyndes (se pkt. 4.3).

Infektioner

Vedolizumab er en tarm-selektiv integrin-antagonist uden identificeret systemisk immunsuppressiv aktivitet (se pkt. 5.1).

Læger skal være opmærksomme på den potentielle øgede risiko for opportunistiske infektioner eller infektioner, som tarmen er beskyttelsesbarriere mod (se pkt. 4.8). Behandling bør ikke initieres hos patienter med aktive, svære infektioner, før infektionerne er under kontrol, og læger bør overveje at pause behandling hos patienter, som udvikler en svær infektion, mens de er i fast behandling med vedolizumab. Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at bruge vedolizumab hos patienter med en kontrolleret, kronisk, svær infektion eller med gentagne, svære infektioner i anamnesen. Patienter bør monitoreres nøje for infektioner før, under og efter behandling.

Vedolizumab er kontraindiceret hos patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Inden behandling med vedolizumab påbegyndes, skal patienter screenes for tuberkulose i henhold til lokale retningslinjer. Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal passende antituberkulosebehandling påbegyndes i overensstemmelse med lokale retningslinjer, inden behandlingen med vedolizumab påbegyndes. Hos patienter, der diagnosticeres med TB, mens de får behandling med vedolizumab, skal behandlingen med vedolizumab seponeres, indtil TB-infektionen er behandlet.

Nogle integrin-antagonister og nogle systemiske immunsuppressive midler er blevet associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjælden og ofte dødelig opportunistisk infektion forårsaget af John Cunningham (JC) virus. Ved at binde sig til $\alpha_4\beta_7$ -integrinet eksprimeret på lymfocytter målrettet mod tarmen, udviser vedolizumab en immunsuppressiv virkning, der er specifik for tarmene. Selv om ingen systemisk immunsuppressiv virkning er bemærket hos raske personer, er virkningerne på det systemiske immunsystems funktion hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom ikke kendt.

Sundhedspersoner bør monitorere patienter, der får vedolizumab, for enhver nyopstået eller forværring af neurologiske tegn og symptomer og evt. overveje henvisning til en neurolog. Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen med vedolizumab seponeres; hvis sygdommen bekræftes, skal behandlingen seponeres.

Maligniteter

Hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er risikoen for malignitet øget. Immunmodulerende lægemidler kan muligvis øge risikoen for malignitet (se pkt. 4.8).

Tidligere og samtidig brug af biologiske lægemidler

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg med vedolizumab for patienter, der tidligere er blevet behandlet med natalizumab eller rituximab. Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende vedolizumab til disse patienter.

Patienter, som tidligere har været eksponeret for natalizumab, bør normalt vente mindst 12 uger, inden behandling med vedolizumab initieres, medmindre patientens kliniske tilstand indikerer andet.

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende samtidig brug af vedolizumab og biologiske immunsuppressive lægemidler. Derfor anbefales brugen af vedolizumab til sådanne patienter ikke.

Levende og orale vacciner

I et placebo-kontrolleret studie med raske frivillige sænkede en enkelt 750 mg dosis vedolizumab ikke raten af beskyttende immunitet over for hepatitis B-virus hos forsøgspersoner, som blev vaccineret intramuskulært med 3 doser rekombinant hepatitis B-overfladeantigen. Vedolizumab-eksponerede forsøgspersoner havde lavere serokonversionsrater efter at have fået en dræbt, oral koleravaccine. Virkningen på andre orale og nasale vacciner er ukendt. Det anbefales, at alle patienter inden påbegyndelse af vedolizumab-behandling bringes ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering. Patienter, der får vedolizumab-behandling, kan fortsætte med at få ikke-levende vacciner. Der foreligger ingen data om den sekundære infektionsoverførsel af levende vacciner hos patienter, der får vedolizumab. Administration af influenzavaccine skal ske med injektion på linje med rutinemæssig klinisk praksis. Andre levende vacciner må kun gives samtidigt med vedolizumab, hvis fordelene klart opvejer risiciene.

Induktion af remission af Crohns sygdom

Induktion af remission af Crohns sygdom kan tage op til 14 uger hos nogle patienter. Årsagerne dertil kendes ikke helt og er muligvis relateret til virkningsmekanismen. Dette bør tages i betragtning især hos patienter, der har svær aktiv sygdom ved baseline og ikke tidligere er blevet behandlet med TNF α -antagonister (se også pkt. 5.1).

Eksploratoriske analyser af undergrupper fra de kliniske forsøg af Crohns sygdom antyder, at vedolizumab administreret til patienter uden samtidig behandling med kortikosteroider kan være mindre effektiv for induktion af remission af Crohns sygdom end hos de patienter, der allerede er i samtidig kortikosteroidbehandling (uanset samtidig brug af immunmodulerende lægemidler; se pkt. 5.1).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Vedolizumab er blevet undersøgt hos voksne patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom med samtidig administration af kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler (azathioprin, 6-mercaptopurin og methotrexat) og aminosalicylater. Populations-farmakokinetiske analyser tyder på, at samtidig administration af sådanne lægemidler ikke har nogen klinisk betydningsfuld virkning på vedolizumabs farmakokinetiske egenskaber. Vedolizumabs virkning på de farmakokinetiske egenskaber af almindeligt samtidigt administrerede lægemidler er ikke blevet undersøgt.

Vaccinationer

Levende vacciner, især levende orale vacciner, bør anvendes med forsigtighed sammen med vedolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception for at undgå graviditet under behandlingen og fortsætte i mindst 18 uger efter den sidste behandling.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vedolizumab til gravide kvinder.

I et lille, prospektivt observationsstudie var hyppigheden af større fødselsdefekter 7,4 % hos 99 kvinder med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik behandling med vedolizumab, og 5,6 % hos 76 kvinder med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik behandling med andre biologiske lægemidler (justeret relativ risiko (RR) 1,07, 95 % konfidensinterval (CI): 0,33; 3,52).

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør brug af vedolizumab undgås under graviditet, medmindre fordelene klart opvejer de potentielle risici for både moder og foster.

Amning

Vedolizumab er påvist i human mælk. Virkningen af vedolizumab på ammede spædbørn og virkningen på mælkeproduktionen er ukendt. I et studie kun med modermælk, som undersøgte koncentrationen af vedolizumab i modermælk fra ammende kvinder med aktiv colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som fik vedolizumab, var koncentrationen af vedolizumab i human modermælk ca. 0,4 % til 2,2 % af maternel serumkoncentration indhentet fra historiske studier af vedolizumab. Den forventede gennemsnitlige daglige dosis af vedolizumab indtaget af spædbarnet var 0,02 mg/kg/dag, hvilket er ca. 21 % af den gennemsnitlige maternelle daglige dosis justeret for kropsvægt.

Beslutningen om at bruge vedolizumab til kvinder, der ammer, skal tage højde for de terapeutiske fordele for moderen og de potentielle risici for barnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om vedolizumabs virkning på human fertilitet. Virkninger på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke blevet formelt vurderet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vedolizumab påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad, idet svimmelhed er indrapporteret hos et lille antal patienter.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er infektioner (såsom nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, influenza og sinusitis), hovedpine, kvalme, feber, træthed, hoste, ledsmerter.

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i den samlede sikkerhedsprofil og bivirkninger hos patienter, som fik subkutan vedolizumab, sammenlignet med den sikkerhedsprofil, der blev observeret i kliniske studier med intravenøs vedolizumab, bortset fra reaktioner på injektionsstedet (ved subkutan administration).

Tabel over bivirkninger

Følgende tabel over bivirkninger er baseret på erfaringerne fra kliniske studier samt erfaringer efter markedsføring og vises efter systemorganklasse. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opstillet under overskrifter af følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Almindelig	Pneumoni, <i>Clostridium difficile</i> -infektion, bronkitis, gastroenteritis, øvre luftvejsinfektion, influenza, sinusitis, faryngitis, <i>herpes zoster</i>
	Ikke almindelig	Luftvejsinfektion, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis
Immunsystemet	Meget sjælden	Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi
Øjne	Ikke almindelig	Sløret syn
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter, tilstoppet næse, hoste
	Ikke kendt	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Analabsces, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipation, abdominal distension, flatulens, hæmorider
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, pruritus, eksem, erytem, nattesved, acne
	Ikke almindelig	Folikulitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
	Almindelig	Muskelkramper rygsmerter, muskelsvaghed, træthed, smerter i ekstremiteter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pyreksi, reaktion på infusionsstedet (herunder: smerter og irritation på infusionsstedet), infusionsrelateret reaktion, reaktioner på injektionsstedet [#]
	Ikke almindelig	Kuldegysninger, patienten fryser

[#]Kun subkutan administration

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, ødem, erytem eller pruritus) blev rapporteret hos 5,1 % af de patienter, der fik subkutan vedolizumab (samlet sikkerhedsanalyse). Ingen af disse resulterede i seponering af studiebehandlingen eller ændringer i dosisplanen. Størstedelen af reaktionerne på injektionsstedet forsvandt inden for 1-4 dage. Der blev ikke rapporteret anafylaksi efter subkutan administration af vedolizumab.

Infektioner

I GEMINI 1 og 2 kontrollerede studier med intravenøs vedolizumab var raten af infektioner 0,85 pr. patientår hos vedolizumab-behandlede patienter og 0,70 pr. patientår hos placebo-behandlede patienter. Infektionerne bestod primært af nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion, sinusitis og urinvejsinfektioner. De fleste patienter fortsatte behandlingen med vedolizumab, efter infektionen var behandlet.

I deGEMINI 1 og 2 kontrollerede studier med intravenøs vedolizumab var raten af alvorlige infektioner 0,07 pr. patientår hos vedolizumab-behandlede patienter og 0,06 pr. patientår hos placebo-behandlede patienter. Over tid var der ingen signifikant stigning i raten af alvorlige infektioner.

I kontrollerede studier og ublindede studier med voksne, der fik intravenøs vedolizumab, er der rapporteret om alvorlige infektioner, bl.a. tuberkulose, sepsis (i nogle tilfælde dødelige), salmonella-sepsis, listeria-meningitis og cytomegaloviral colitis.

I kliniske studier med subkutan vedolizumab var raten af infektioner 0,26 pr. patientår hos vedolizumab-behandlede patienter. De hyppigste infektioner var nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion, bronkitis og influenza.

I kliniske studier med subkutan vedolizumab var raten af alvorlige infektioner 0,02 pr. patientår hos de subkutant behandlede patienter.

I kliniske studier med intravenøs og subkutan vedolizumab var raten af infektioner hos vedolizumab-behandlede patienter med et BMI på 30 kg/m² og derover højere end for dem med et BMI på mindre end 30 kg/m².

I kliniske studier med intravenøs og subkutan vedolizumab blev der rapporteret en lidt højere forekomst af alvorlige infektioner hos vedolizumab-behandlede patienter, som tidligere var blevet eksponeret for TNF α -antagonistbehandling sammenlignet med TNF α -antagonistbehandlingsnaive patienter.

Malignitet

Generelt tyder resultaterne fra det kliniske program til dato ikke på, at der er øget risiko for malignitet ved vedolizumab-behandling; antallet af maligniteter var dog lille, og den langsigtede eksponering var begrænset. Langsigtede sikkerhedsvurderinger pågår løbende.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 10 mg/kg (ca. 2,5 gange den anbefalede dosis) er blevet administreret intravenøst i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen dosis-begrænsende toksicitet i kliniske forsøg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive lægemidler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG05.

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et tarm-selektivt, immunsuppressivt, biologisk lægemiddel. Det er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig specifikt til $\alpha_4\beta_7$ integrinet, som fortrinsvis eksprimeres på T-hjælper lymfocytter målrettet mod tarmen. Ved at binde sig til $\alpha_4\beta_7$ på visse lymfocytter hæmmer vedolizumab adhæsion af disse celler til det mukosale addressin celleadhæsionsmolekyle-1 (MAdCAM-1), men ikke til det vaskulære celleadhæsionsmolekyle-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 eksprimeres hovedsagelig på tarmens endotelceller og spiller en kritisk rolle i ekstravasation af T-lymfocytter til væv i mave-tarm-kanalen. Vedolizumab binder sig ikke til og hæmmer heller ikke funktionen af $\alpha_4\beta_1$ og $\alpha_E\beta_7$ integriner.

$\alpha_4\beta_7$ integrinet eksprimeres på en separat undergruppe af memory-T-hjælperlymfocytter, som fortrinsvis migrerer ind i mave-tarm-kanalen og forårsager betændelse, som er karakteristisk for colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Begge sygdomme er kroniske, inflammatoriske, immunologisk medierede tilstande i mave-tarm-kanalen. Vedolizumab reducerer den gastrointestinale inflammation hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Når interaktionen af $\alpha_4\beta_7$ med MAdCAM-1 hæmmes med vedolizumab, forhindres transmigreringen af memory-T-hjælper lymfocytter modrettet mod tarmen over det vaskulære endotel ind i parenkymvævet hos ikke-humane primater og fremkalder en reversibel 3-foldig forøgelse af disse celler i perifert blod. Museforstadiet af vedolizumabs lindrede den gastrointestinale inflammation hos hvidtoppede tamariner med colitis, en model af colitis ulcerosa.

Hos raske forsøgspersoner, patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom forøger vedolizumab ikke neutrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjælpe- og cytotoxiske T-lymfocytter, totale memory-T-hjælpe-lymfocytter, monocytter eller naturlige dræberceller i det perifere blod, og ingen leukocytose er observeret.

Vedolizumab påvirkede ikke immunovervågning og inflammation af centralnervesystemet i eksperimentel autoimmun encefalomyelitis hos ikke-humane primater, en model af multipel sklerose. Vedolizumab påvirkede ikke immunrespons over for antigen-belastning i dermis og muskler (se pkt. 4.4). I modsætning hertil hæmmede vedolizumab immunrespons over for en gastrointestinal antigen-belastning hos raske, frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.4).

Immungenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod vedolizumab under behandling med vedolizumab, og de fleste af disse er neutraliserende. Dannelsen af anti-vedolizumab-antistoffer er forbundet med øget clearance af vedolizumab og nedsatte rater af klinisk remission.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg med intravenøs vedolizumab ved doser fra 0,2 til 10 mg/kg blev der hos patienter observeret > 95 % mætning af $\alpha_4\beta_7$ receptorer på undergrupper af cirkulerende lymfocytter involveret i tarmimmunovervågning.

Vedolizumab påvirkede ikke $CD4^+$ og $CD8^+$ transport i centralnervesystemet (CNS), hvilket ses ved manglende ændring i forholdet af $CD4^+/CD8^+$ i cerebrospinalvæsken præ- og postvedolizumab administration hos raske, frivillige forsøgspersoner. Disse data er i overensstemmelse med undersøgelser i ikke-humane primater, hvor der ikke blev konstateret effekt på immunovervågning af CNS.

Klinisk virkning og sikkerhed

Colitis ulcerosa – vedolizumab til intravenøs administration

Virkning og sikkerhed ved intravenøs behandling med vedolizumab hos voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på ≥ 2) blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, der vurderende effektendepunkterne i uge 6 og uge 52 (GEMINI 1). De inkluderede patienter havde manglende respons på mindst 1 konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler og/eller TNF α -antagonisten infliximab (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med fast dosis af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt.

Ved vurderingen af uge 6 endepunkterne var 374 patienter randomiseret på en dobbeltblind måde (3:2) til at få vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0 og uge 2. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter med klinisk respons (defineret som en reduktion af det totale Mayo-score på ≥ 3 point og ≥ 30 % fra baseline ledsaget af et fald i rektal-blødning-subscore på ≥ 1 point eller en absolut-rektal-blødning-subscore på ≤ 1 point) i uge 6. Tabel 2 viser resultaterne fra de primære og sekundære endepunkter, der blev vurderet.

Tabel 2. Uge 6 effektresultater fra GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinisk respons	26 %	47 %*
Klinisk remission [§]	5 %	17 % [†]
Mucosaheling [¶]	25 %	41 % [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Klinisk remission: Total Mayo-score på ≤ 2 point, uden individuel subscore > 1 point

[¶]Mucosaheling: Mayo-endoskopi-subscore på ≤ 1 point

Den gavnlige virkning af vedolizumab på klinisk respons, remission og mucosaheling blev observeret både hos patienter uden tidligere TNF α -antagonist-eksponering og hos patienter med manglende respons på tidligere TNF α -antagonist-behandling.

I GEMINI 1 fik 2 kohorter af patienter vedolizumab i uge 0 og uge 2: patienter i kohorte 1 blev randomiseret til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo på en dobbeltblind måde, og patienter i kohorte 2 blev behandlet ublindt med vedolizumab 300 mg. For at vurdere effekten i uge 52 blev 373 patienter fra kohorte 1 og 2, som var blevet behandlet med vedolizumab og havde opnået klinisk

respons i uge 6, randomiseret på en dobbeltblind måde (1:1:1) til 1 af følgende regimer, der begyndte i uge 6: vedolizumab 300 mg hver 8. uge, vedolizumab 300 mg hver 4. uge eller placebo hver 4. uge. Startende i uge 6 skulle patienter, der havde opnået klinisk respons og fik kortikosteroider, begynde et nedtrappingsregime for kortikosteroider. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i klinisk remission i uge 52. Tabel 3 viser resultaterne fra de primære og sekundære endepunkter, der blev vurderet.

Tabel 3. Uge 52 effektresultater fra GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. hver 8. uge n = 122	Vedolizumab i.v. hver 4. uge n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [†]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Mucosaheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remission [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [▲]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebo-gruppen omfatter de forsøgspersoner, som fik vedolizumab i uge 0 og uge 2 og blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[†]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons i uge 6 og 52

[#]Vedvarende klinisk remission: Klinisk remission i uge 6 og 52

[▲]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter, der brugte orale kortikosteroider ved baseline, men var holdt op med at bruge kortikosteroider fra uge 6 og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter var n = 72 for placebo, n = 70 for vedolizumab hver 8. uge og n = 73 for vedolizumab hver 4. uge

Eksploratoriske analyser giver yderligere data om de vigtigste subpopulationer, der er undersøgt. Ca. en -tredjedel af patienterne havde manglende respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling. Blandt disse patienter opnåede 37 %, der fik vedolizumab hver 8. uge, 35 %, der fik vedolizumab hver 4. uge, og 5 %, der fik placebo, klinisk remission i uge 52. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), mucosaheling (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) blev set hos populationen, som tidligere havde manglende respons på TNF α -antagonistbehandling og som blev behandlet med hhv. vedolizumab hver 8. uge, vedolizumab hver 4. uge og placebo.

Patienter med manglende respons i uge 6, forblev i studiet og fik vedolizumab hver 4. uge. Klinisk respons på partiel Mayo-score blev opnået i uge 10 og uge 14 af større procentdele af vedolizumab-patienter (hhv. 32 % og 39 %) sammenlignet med placebo-patienter (hhv. 15 % og 21 %).

Patienter, som havde mistet respons på vedolizumab, da de blev behandlet hver 8. uge, fik lov til at indgå i et ublindat forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter var der opnået klinisk remission hos 25 % af patienterne i uge 28 og uge 52.

Patienter, som opnåede klinisk respons efter at have fået vedolizumab i uge 0 og 2 og så blev randomiseret til placebo (i 6 til 52 uger) og mistede respons, fik lov til at indgå i det ublindede forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter var der opnået klinisk remission hos 45% af patienterne i uge 28 og hos 36 % af patienterne i uge 52.

I dette ublindede forlængelsesstudie blev fordelene ved vedolizumab-behandling vurderet i henhold til partiel Mayo-score, klinisk remission og klinisk respons vist i op til 196 uger.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQOL) blev vurderet ved hjælp af spørgeskemaet om inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ), et sygdomsspecifikt instrument samt de generelle spørgeskemaer, SF-36 og EQ-5D. Eksploratorisk analyse viser, at klinisk betydningsfulde forbedringer blev observeret for vedolizumab-grupperne, og forbedringerne var signifikant større i sammenligning med

placebo-gruppen i uge 6 og uge 52 på EQ-5D- og EQ-5D VAS-scorer, alle subskalaer af IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funktion, mental funktion og social funktion) og alle subskalaer af SF-36, herunder på den fysiske helbreds-komponent (PCS) og den mentale helbreds-komponent (MCS).

Colitis ulcerosa - vedolizumab til subkutan administration

Virkning og sikkerhed ved subkutan behandling med vedolizumab hos voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på ≥ 2) blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, der vurderede effektendepunkterne i uge 52 (VISIBLE 1). I VISIBLE 1 havde de inkluderede patienter (n = 383) manglende respons på mindst 1 konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulerende lægemidler og/eller TNF α -antagonister (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med faste doser orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende lægemidler var tilladt.

Patienter, som opnåede klinisk respons på ublindt behandling med intravenøs vedolizumab i uge 6, var egnet til randomisering. Til vurdering af uge 52-ende-punkterne blev 216 (56,4 %) patienter randomiseret og de blev behandlet på en dobbeltblindet måde (2:1:1) i 1 af de følgende regimer: subkutan vedolizumab 108 mg hver 2. uge, intravenøs vedolizumab 300 mg hver 8. uge eller placebo.

Demografi ved baseline var ens for patienter i vedolizumab- og placebo-grupper. Mayo-score ved baseline var mellem 9 og 12 (svær colitis ulcerosa) hos ca. 62 % og 6 til 8 (moderat colitis ulcerosa) hos ca. 38 % af den samlede studiepopulation.

Studiets primære endepunkt, klinisk remission, var defineret som en totalt Mayo-score på ≤ 2 point og ingen individuel subscore på > 1 point ved 52 uger hos patienter, som havde opnået et klinisk respons i uge 6 ved induktionsbehandling med intravenøs vedolizumab. Klinisk respons blev defineret som en reduktion af den totale Mayo-score på ≥ 3 point og $\geq 30\%$ fra baseline ledsaget af et fald i rektal blødnings-subscore på ≥ 1 point eller en absolut rektal blødnings-subscore på ≤ 2 point og ingen individuel subscore > 1 point.

Tabel 4 viser de evaluerede resultater fra de primære og sekundære endepunkter.

Tabel 4. Uge 52 effektresultater fra VISIBLE I

Endepunkt ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg hver 2. uge n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg hver 8. uge n = 54	Estimat ^c af behandlings-forsk el (95 % CI) vedolizumab s.c. kontra placebo	P-værdi ^c
Klinisk remission ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Mucosaheling ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Vedvarende klinisk respons ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Vedvarende klinisk remission ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Kortikosteroidfri remission ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aEndepunkterne præsenteres i den rækkefølge, i hvilken testen med fast sekvens blev udført for kontrol af type 1-fejl ved 5 %

^bPlacebo-gruppen omfatter patienter, der fik intravenøs vedolizumab i uge 0 og uge 2, og som blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52

^cEstimat af behandlingsforskel og p-værdi for alle endepunkter er baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden

^dKlinisk remission: Total Mayo-score på ≤ 2 point uden individuel subscore > 1 point i uge 52

^eMucosaheling: Mayo-endoskopi-subscore på ≤ 1 point

^fVedvarende klinisk respons: Klinisk respons i uge 6 og 52

^gVedvarende klinisk remission: Klinisk remission i uge 6 og 52

^hKortikosteroidfri klinisk remission: Patienter, som brugte orale kortikosteroider ved baseline, og som havde seponeret kortikosteroider og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter, som brugte orale kortikosteroider ved baseline, var $n = 24$ for placebo, $n = 45$ for subkutan vedolizumab og $n = 21$ for intravenøs vedolizumab

NS = Ikke signifikant (2-halet p-værdi $> 0,05$)

De primære og sekundære endepunkter blev analyseret i subgrupper af patienter med svigt af tidligere TNF α -antagonistbehandling (37 %; $n = 80$) og patienter uden tidligere TNF α -antagonistbehandling (63 %; $n = 136$). Resultaterne for studiepatienter, som blev behandlet med placebo og subkutan vedolizumab i disse undergrupper, er præsenteret i tabel 5.

Tabel 5. VISIBLE 1 studieresultater i uge 52 analyseret iht. respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling

	Behandling hver 2. uge	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Svigt af tidligere TNFα-antagonistbehandling	n = 19	n = 39
Klinisk remission	5,3 %	33,3 %
Mucosaheling	5,3 %	46,2 %
Vedvarende klinisk respons	15,8 %	66,7 %
Vedvarende klinisk remission	0 %	2,6 %
Kortikosteroidfri klinisk remission ^a	8,3 %	27,3 %
Ingen tidligere TNFα-antagonistbehandling	n = 37	n = 67
Klinisk remission	18,9 %	53,7 %
Mucosaheling	29,7 %	62,7 %
Vedvarende klinisk respons	35,1 %	62,7 %
Vedvarende klinisk remission	8,1 %	22,4 %
Kortikosteroidfri klinisk remission ^b	8,3 %	30,4 %

^a Antallet af patienter, som havde manglende respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling, og som brugte orale kortikosteroider ved baseline, var $n = 12$ for placebo og $n = 22$ for subkutan vedolizumab

^b Antallet af patienter, som var TNF α -antagonistbehandlingsnaive, og som brugte orale kortikosteroider ved baseline, var $n = 12$ for placebo og $n = 23$ for subkutan vedolizumab

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQOL) blev vurderet ved hjælp af et sygdomsspecifikt spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ) samt de generelle spørgeskemaer fra EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, inklusive EQ 5D VAS). Arbejdsproduktivitet blev vurderet med spørgeskemaet om arbejdsproduktivitet og aktivitetsnedsættelse (WPAI-UC). Patienter, som fik subkutan behandling med vedolizumab, opretholdt forbedringerne i IBDQ-, EQ-5D- og WPAI-UC-scorer i uge 52 i højere grad end patienter, som fik placebobehandling.

Patienter, som gennemførte VISIBLE 1, var egnede til at indgå i et igangværende ublindet forlængelsesstudie til vurdering af den langsigtede sikkerhed og virkning ved subkutan behandling med vedolizumab hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Patienter i VISIBLE 1, som ikke opnåede klinisk respons i uge 6, fik en tredje dosis vedolizumab 300 mg som intravenøs infusion i uge 6. Af de patienter, som fik en tredje dosis vedolizumab 300 mg som intravenøs infusion i uge 6, opnåede 79,7 % (114/143) et klinisk respons i uge 14. Patienter, som opnåede et klinisk respons i uge 14, var egnede til at indgå i det ublindede forlængelsesstudie og få subkutan vedolizumab 108 mg hver 2. uge. Klinisk remission vurderet ved partiel Mayo-score (en standardiseret måling, der omfatter 3 af de 4 subskalaer for den totale Mayo-score):

afføringshyppighed, rektal blødning og lægens overordnede vurdering) blev opnået af 39,2 % (40/102) af disse patienter i uge 40 efter overgang til subkutan vedolizumab i det ublindede forlængelsesstudie.

Patienter, der blev randomiseret til den gruppe, der fik behandling med intravenøs vedolizumab i VISIBLE 1, fik vedolizumab 300 mg intravenøst i uge 0, 2 og 6 og derefter hver 8. uge indtil uge 52. I uge 52 indtrådte disse patienter i det ublindede forlængelsesstudie og modtog subkutan behandling med vedolizumab 108 mg hver 2. uge. Klinisk remission vurderet ved partiel Mayo-score blev opretholdt hos 77 % af patienterne 24 uger efter overgangen til subkutan vedolizumab i det ublindede forlængelsesstudie.

Crohns sygdom – vedolizumab til intravenøs administration

Virkning og sikkerhed ved intravenøs behandling med vedolizumab hos voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdomsaktivitetsindeks- [CDAI] score på 220 til 450) blev vurderet i 2 studier (GEMINI 2 og 3). Inkluderede patienter har ikke responderet på mindst 1 konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med faste doser af orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tilladt.

GEMINI 2 studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg, der vurderede effektendepunkterne i uge 6 og uge 52. Patienter (n = 368) blev randomiseret på en dobbeltblindet måde (3:2) til at få 2 doser vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0 og uge 2. De 2 primære endepunkter var procentdelen af patienter i klinisk remission (defineret som CDAI-score på \leq 150 point) i uge 6 og procentdelen af patienter med forøget klinisk respons (defineret som et \geq 100-point fald i CDAI-score fra baseline) i uge 6 (se Tabel 6).

I GEMINI 2 deltog 2 kohorter af patienter, som fik vedolizumab i uge 0 og 2: Patienter i kohorte 1 blev randomiseret til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo på en dobbeltblindet måde, og patienter i kohorte 2 blev behandlet ublindat med vedolizumab 300 mg. For at vurdere virkningen i uge 52 blev 461 patienter fra kohorte 1 og 2, som var blevet behandlet med vedolizumab og havde opnået klinisk respons (defineret som et \geq 70-point fald i CDAI-score fra baseline) i uge 6, randomiseret på en dobbeltblindet måde (1:1:1) til 1 af følgende regimer, der begyndte i uge 6: vedolizumab 300 mg hver 8. uge, vedolizumab 300 mg hver 4. uge eller placebo hver 4. uge. Patienter med klinisk respons i uge 6 skulle begynde nedtrækning af kortikosteroider. Det primære endepunkt var andelen af patienter i klinisk remission i uge 52 (se Tabel 7).

GEMINI 3 studiet var et andet randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som vurderede effekten i uge 6 og uge 10 hos undergruppen af patienter, defineret som patienter med manglende respons på mindst 1 konventionel behandling og manglende respons på TNF α -antagonistbehandling (herunder primære non-respondere) samt den generelle population, der også inkluderede patienter med manglende respons på mindst 1 konventionel behandling og var naive til TNF α -antagonistbehandling. Patienter (n = 416), som inkluderede ca. 75 % patienter med manglende respons på TNF α -antagonistbehandling, blev randomiseret på en dobbeltblind måde (1:1) til at få enten vedolizumab 300 mg eller placebo i uge 0, 2 og 6. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i klinisk remission i uge 6 i subpopulationen, som ikke havde opnået respons på TNF α -antagonistbehandling. Som nævnt i Tabel 6, selv om det primære endepunkt ikke blev opfyldt, viser eksploratoriske analyser, at der blev observeret klinisk betydningsfulde resultater.

Tabel 6. Effekresultater for GEMINI 2 og 3 studier i uge 6 og uge 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2 studiet		
Klinisk remission, uge 6		
Generelt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Manglende respons på TNF α -antagonistbehandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Forøget klinisk respons, uge 6		
Generelt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Manglende respons på TNF α -antagonistbehandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
CRP-ændring i serum fra baseline til uge 6, median (μ g/ml)		
Generelt [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3 studiet		
Klinisk remission, uge 6		
Generelt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, uge 10		
Generelt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Vedholdende klinisk remission ^{#,¶}		
Generelt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Forbedret klinisk respons, uge 6		
Generelt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Manglende respons på TNF α -antagonist [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Naive til TNF α -antagonistbehandling [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ikke statistisk signifikant

[‡]sekundært endepunkt skal ses som eksplorativt ved forud specificeret statistisk testningsprocedure

[§]ikke statistisk signifikant; de andre endepunkter blev derfor ikke testet statistisk

[¶]n = 157 for placebo og n = 158 for vedolizumab

[#]Vedholdende klinisk remission: klinisk remission i uge 6 og 10

[^]Eksploratorisk endepunkt

Tabel 7. Effektræsultater for GEMINI 2 i uge 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. hver 8. uge n = 154	Vedolizumab i.v. hver 4. uge n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Forøget klinisk respons	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Vedvarende klinisk remission [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebo-gruppen omfatter de forsøgspersoner, som fik vedolizumab i uge 0 og uge 2 og blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Kortikosteroid-fri klinisk remission: Patienter, der brugte orale kortikosteroider ved baseline, men var holdt op med at tage kortikosteroider i uge 6 og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter var n = 82 for placebo, n = 82 for vedolizumab hver 8. uge og n = 80 for vedolizumab hver 4. uge

[¶]Vedvarende klinisk remission: Klinisk remission ved ≥ 80 % af studiebesøg, herunder sidste besøg (uge 52)

Eksploratoriske analyser undersøgte effekterne af samtidig administration af kortikosteroider og immunmodulerende lægemidler på induktion af remission med vedolizumab.

Kombinationsbehandling, især med samtidig administration af kortikosteroider, lader til at være mere effektiv med hensyn til at inducere remission i Crohns sygdom end vedolizumab alene eller med samtidig administration af immunmodulerende lægemidler, som viste en mindre forskel fra placebo i remissionsraten. Den kliniske remissionsrate i GEMINI 2 i uge 6 var 10 % (forskelle fra placebo 2 %, 95 % CI: -6, 10) ved administration uden kortikosteroider sammenlignet med 20 % (forskelle fra placebo 14 %, 95 % CI: -1, 29) ved samtidig administration af kortikosteroider. I GEMINI 3 i uge 6 og 10 var de kliniske remissionsrater hhv. 18 % (forskelle fra placebo 3 %, 95 % CI: -7, 13) og 22 % (forskelle fra placebo 8 %, 95 % CI: -3, 19) ved administration uden kortikosteroider sammenlignet med 20 % (forskelle fra placebo 11 %, 95 % CI: 2, 20) og 35 % (forskelle fra placebo 23 %, 95 % CI: 12, 33) ved samtidig administration af kortikosteroider. Disse effekter blev set, uanset om der var samtidig administration af immunmodulerende lægemidler eller ej.

Eksploratoriske analyser giver yderligere data om de vigtigste subpopulationer, der er undersøgt. I GEMINI 2 havde ca. halvdelen af patienter tidligere haft manglende respons på TNF α -antagonistbehandling. Blandt disse patienter opnåede 28 %, der fik vedolizumab hver 8. uge, 27 %, der fik vedolizumab hver 4. uge, og 13 %, der fik placebo, klinisk remission i uge 52. Forøget klinisk respons blev opnået hos hhv. 29 %, 38 % og 21 %, og kortikosteroidfri klinisk remission blev opnået hos hhv. 24 %, 16 % og 0 %.

Patienter, som ikke havde opnået respons i uge 6 i GEMINI 2, forblev i studiet og fik vedolizumab hver 4. uge. Forøget klinisk respons blev observeret i uge 10 og uge 14 af større procentdele af vedolizumab-patienter (hhv. 16 % og 22 %) sammenlignet med placebo-patienter (hhv. 7 % og 12 %). På disse tidspunkter var der ingen klinisk betydningsfuld forskel i klinisk remission mellem behandlingsgrupperne. Analyse på patienter i klinisk remission i uge 52, som ikke havde responderet i uge 6, men opnåede respons i uge 10 eller uge 14, indikerede, at de kunne få gavn af en dosis vedolizumab i uge 10.

Patienter, som havde mistet respons på vedolizumab, da de blev behandlet hver 8. uge i GEMINI 2, fik lov til at indgå i et ublindt forlængelsesstudie og fik vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 23 % af patienterne i uge 28 og hos 32 % af patienter i uge 52.

Patienter, som opnåede klinisk respons efter at have fået vedolizumab i uge 0 og 2 og så blev randomiseret til placebo (i 6 til 52 uger) og mistede respons, fik lov til at indgå i det ublindede forlængelsesstudie og få vedolizumab hver 4. uge. Blandt disse patienter blev der opnået klinisk remission hos 46 % af patienterne i uge 28 og hos 41 % af patienterne i uge 52.

I dette ublindede forlængelsesstudie blev der observeret klinisk remission og klinisk respons hos patienter i op til 196 uger.

Eksploratoriske analyser viser, at der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer for grupperne, der fik vedolizumab hver 4. uge og hver 8. uge i GEMINI 2, og at forbedringerne var signifikant større sammenlignet med placebo-gruppen fra baseline til uge 52 på EQ-5D- og EQ-5D VAS-scorer, total IBDQ-score og IBDQ-subskalaer af tarmsymptomer og systemisk funktion.

Crohns sygdom – vedolizumab til subkutan administration

Virkning og sikkerhed ved subkutan behandling med vedolizumab hos voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (CDAI-score på 220 til 450) blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som vurderede effektendepunkter ved uge 52 (VISIBLE 2). I VISIBLE 2 havde inkluderede patienter (n = 644) utilstrækkeligt respons på, tab af respons på eller intolerans over for 1 konventionel behandling, herunder kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (herunder primære non-respondere). Samtidig behandling med faste doser af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tilladt.

Patienter, som opnåede klinisk respons på ublindt behandling med intravenøs vedolizumab i uge 6, var egnede til randomisering. Til vurdering af uge 52-endepunkter blev 409 (64 %) patienter randomiseret og behandlet på en dobbeltblindet måde (2:1) til at få subkutan vedolizumab 108 mg (n = 275) eller subkutan placebo (n = 134) hver 2. uge.

Demografi ved baseline var ens for patienterne i vedolizumab- og placebo-grupperne. CDAI ved baseline var > 330 (svær Crohns sygdom) hos ca. 41 % og \leq 330 (moderat Crohns sygdom) hos ca. 59 % af den samlede studiepopulation.

Med start i uge 6 skulle patienter, som havde opnået klinisk respons (defineret som et \geq 70-point fald i CDAI-score fra baseline), og som fik kortikosteroider, påbegynde et regime til nedtrapning af kortikosteroider. Det primære endepunkt var andelen af patienter med klinisk remission (CDAI-score \leq 150) i uge 52. De sekundære endepunkter var andelen af patienter med forbedret klinisk respons (\geq 100 point fald i CDAI-score fra baseline) i uge 52, andelen af patienter med kortikosteroidfri remission (patienter, som brugte orale kortikosteroider ved baseline, som havde seponeret kortikosteroider og var i klinisk remission) i uge 52 samt andelen af TNF α -antagonist-naive patienter, som opnåede klinisk remission (CDAI-score \leq 150) i uge 52.

Tabel 8 viser resultaterne fra de evaluerede primære og sekundære endepunkter.

Tabel 8. Uge 52 effektresultater for VISIBLE 2

Endepunkt*	Placebo† n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg hver 2. uge n = 275	Estimat‡ af behandlingsforskel (95 % CI) vedolizumab s.c. kontra placebo	P-værdi‡
Klinisk remission§	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Forbedret klinisk respons#	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Kortikosteroidfri remission**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002‡‡
Klinisk remission hos TNF α -antagonist-naive patienter††	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591‡‡

*Endepunkterne præsenteres i den rækkefølge, i hvilken testen med fast sekvens blev udført for kontrol af type 1-fejl ved 5 %

†Placebogruppen omfatter patienter, der fik intravenøs vedolizumab i uge 0 og uge 2, og som blev randomiseret til at få placebo fra uge 6 til og med uge 52

‡Estimat af behandlingsforskel og p-værdi for alle endepunkter er baseret på Cochrane-Mantel-Haenszel-metoden

§Klinisk remission: CDAI-score \leq 150 i uge 52

#Forbedret klinisk respons: \geq 100-points fald i CDAI-score fra baseline (uge 0) i uge 52

**Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter, der tog orale kortikosteroider ved baseline, som havde seponeret kortikosteroider og var i klinisk remission i uge 52. Antallet af patienter, der tog orale kortikosteroider ved baseline, var n = 44 for placebo og n = 95 for subkutanvedolizumab.

†† Klinisk remission (CDAI-score \leq 150 i uge 52) hos TNF α -antagonist-naive patienter (n = 63 placebo; n = 107 subkutan vedolizumab)

‡‡ nominel p-værdi

NS = Ikke signifikant (2-halet p-værdi > 0,05)

De primære og sekundære endepunkter blev analyseret i subgrupper af patienter, som ikke tidligere havde modtaget TNF α -antagonistbehandling (42 %; n = 170), patienter med manglende respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling (51 %; n = 210) og patienter med eksponering for tidligere TNF α -antagonistbehandling, men som ikke havde manglende respons på behandlingen (7 %; n = 29). Resultaterne for studiepatienter behandlet med placebo og subkutan vedolizumab i disse undergrupper præsenteres i tabel 9 og 10.

Tabel 9. Uge 52 effektresultater hos TNF α -antagonist-naive patienter i VISIBLE 2

Endepunkt	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg hver 2. uge n = 107	Behandlingsforskel (95 % CI) vedolizumab s.c. kontra placebo
Klinisk remission	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Forbedret klinisk respons	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Kortikosteroidfri remission**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

** Antallet af patienter, som ikke tidligere havde fået TNF α -antagonistbehandling, og som brugte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 22 for placebo og n = 39 for subkutanvedolizumab.

Tabel 10. Uge 52 effektresultater hos patienter, som havde svigt af TNF α -antagonistbehandling, i VISIBLE 2

Endepunkt	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg hver 2. uge n = 151	Behandlingsforskel (95 % CI) vedolizumab s.c. kontra placebo
Klinisk remission	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Forbedret klinisk respons	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Kortikosteroidfri remission**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

** Antallet af patienter, som ikke havde respons på tidligere TNF α -antagonistbehandling, og som brugte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 20 for placebo og n = 52 for vedolizumab indgivet subkutant.

HRQOL blev vurderet ved hjælp af IBDQ, et sygdomsspecifikt spørgeskema samt den generelle måling EQ-5D (inklusive EQ-5D VAS). Arbejdsproduktiviteten blev vurderet med WPAI-CD. Patienter behandlet med subkutan vedolizumab opretholdt forbedringerne i IBDQ-, EQ-5D- og WPAI-CD-scoring i uge 52 i højere grad end patienter, som fik placebo. Patienter, som gennemførte VISIBLE 2, var egnede til at indgå i et igangværende ublindt forlængelsesstudie til vurdering af den langsigtede sikkerhed og virkning af subkutan behandling med vedolizumab hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med vedolizumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vedolizumabs farmakokinetik ved enkeltdoser og multiple doser er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner og hos patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Absorption

Hos patienter, administreret med 300 mg intravenøs vedolizumab som en 30-minutters intravenøs infusion i uge 0 og 2, var de gennemsnitlige koncentrationer af serum i uge 6 på 27,9 mikrog/ml (SD \pm 15,51) ved colitis ulcerosa og 26,8 mikrog/ml (SD \pm 17,45) ved Crohns sygdom. I studier med intravenøs administration af vedolizumab, startende i uge 6 fik patienter 300 mg intravenøs vedolizumab hver 8. eller 4. uge. Hos patienter med colitis ulcerosa var de gennemsnitlige steady-state koncentrationer af serum hhv. 11,2 mikrog/ml (SD \pm 7,24) og 38,3 mikrog/ml (SD \pm 24,43). Hos patienter med Crohns sygdom var de gennemsnitlige steady-state koncentrationer af serum hhv. 13,0 mikrog/ml (SD \pm 9,08) og 34,8 mikrog/ml (SD \pm 22,55).

I studier med patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom, som modtog subkutan behandling med vedolizumab, startende ved uge 6, fik patienterne 0,8 mg vedolizumab subkutant hver 2. uge. De gennemsnitlige steady-state dalkoncentrationer i serum var 35,8 mikrog/ml (SD \pm 15,2) hos patienter med colitis ulcerosa og 31,4 mikrog/ml (SD \pm 14,7) hos patienter med Crohns sygdom. Vedolizumabs biotilgængelighed efter en enkelt subkutan dosis på 108 mg i forhold til en enkelt intravenøs dosis var ca. 75 %. Den mediane tid til opnåelse af maksimal serumkoncentration (t_{max}) var 7 dage (interval 3 til 14 dage), og den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration (C_{max}) var 15,4 mikrog/ml (SD \pm 3,2).

Fordeling

Populations-farmakokinetiske analyser indikerer, at vedolizumabs fordelingsvolumen er ca. 5 liter. Vedolizumabs plasmaproteinbinding er ikke blevet vurderet. Vedolizumab er et terapeutisk, monoklonalt antistof og forventes ikke at binde sig til plasmaproteiner.

Vedolizumab krydser ikke blod-hjerne-barrieren efter intravenøs administration. Vedolizumab 450 mg, der blev administreret intravenøst, blev ikke konstateret i cerebrospinalvæsken hos raske forsøgspersoner.

Elimination

Populations-farmakokinetiske analyser baseret på intravenøse og subkutane data indikerer, at vedolizumabs clearance er ca. 0,162 l/dag (via en lineær eliminationsvej), og at serumhalveringstiden er 26 dage. Den nøjagtige eliminationsvej for vedolizumab er ikke kendt. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at mens lavt albumin, højere legemsvægt og tidligere behandling med anti-TNF-lægemidler kan øge vedolizumab-clearance, anses deres effekt ikke for at være klinisk relevant.

Linearitet

Vedolizumab viste lineær farmakokinetik ved serumkoncentrationer, der var højere end 1 mikrog/ml.

Særlige populationer

Vedolizumabs clearance hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom baseret på farmakokinetiske populationsanalyser påvirkes ikke af alder. Der er ikke udført formelle studier for at undersøge effekterne af nedsat nyre- eller leverfunktion på vedolizumabs farmakokinetiske egenskaber.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke blevet udført langsigtede dyreforsøg med vedolizumab for at vurdere dets carcinogene potentiale, fordi der ikke findes farmakologisk responsive modeller for monoclonale antistoffer. Hos en farmakologisk responsiv dyreart (cynomolgus aber) var der ingen tegn på cellulær hyperplasi eller systemisk immunmodulation, som potentielt kunne associeres med oncogenese i 13- og 26-ugers toksikologiske studier. Endvidere konstateredes der ingen virkninger af vedolizumab på proliferationsraten eller cytotoxiciteten af en human tumorcellelinje, der eksprimerede $\alpha_4\beta_7$ -integrinet in vitro.

Der er ikke udført specifikke fertilitetsstudier med vedolizumab på dyr. Der kan ikke drages nogen afgørende konklusion fra toksicitetsstudiet med gentagne doser vedrørende mandlige reproduktionsorganer hos cynomolgusaber. I betragtning af at vedolizumab ikke binder sig til det mandlige reproduktionsvæv hos aber og mennesker og den intakte mandlige fertilitet observeret hos β_7 -integrin-knockout-mus, forventes det ikke, at vedolizumab påvirker mandlig fertilitet.

Administration af vedolizumab til drægtige cynomolgusaber under det meste af drægtigheden resulterede ikke i nogen tegn på virkninger på teratogenicitet, prænatal eller postnatal udvikling hos unger op til 6 måneder. Lave niveauer (< 300 mikrog/l) af vedolizumab blev konstateret på dag 28 postpartum i mælken hos 3 ud af 11 cynomolgusaber, behandlet med 100 mg/kg vedolizumab med en dosis hver 2. uge og ikke på noget dyr, som fik 10 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat
Natriumcitratdihydrat
L-histidin
L-histidinmonohydrochlorid
L-argininhydrochlorid
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar de fyldte injektionssprøjter eller de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Om nødvendigt kan en enkelt fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen opbevares uden for køleskab, beskyttet mod lys, ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 7 dage. Brug ikke en fyldt injektionssprøjte eller en fyldt pen, der har været opbevaret uden for køleskab i mere end 7 dage.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning i en 1 ml injektionssprøjte af type 1 glas med en påsat 27 G (gauge) tyndvægget kanyle på 1,27 cm. Injektionssprøjten har et kanylehylster af gummi indkapslet i en plastiskskal samt et gummistempel.

Subkutan vedolizumab i en fyldt injektionssprøjte er et enkelt dosis engangssystem til manuel injektion. Hver fyldt injektionssprøjte er forsynet med en sikkerhedsanordning, som aktiveres for at anbringe og fastlåse en kanylebeskytter over kanylen, når injektionen er afsluttet.

Pakninger med 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter og multipakninger med 6 (6 pakninger á 1) fyldte injektionssprøjter.

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen i en 1 ml type 1 glas sprøjte med en påsat 27 G (gauge) tyndvægget kanyle på 1,27 cm. Sprøjten har et kanylehylster af gummi indkapslet i en plastiskskal samt et gummistempel.

Subkutan vedolizumab i fyldt pen er et enkelt dosis engangssystem til mekanisk injektion. Hver fyldt pen har et kanylebeskyttelseshylster, som anbringes og låses fast over kanylen, når anordningen fjernes fra injektionsstedet.

Pakninger med 1 eller 2 fyldte penne og multipakninger med 6 (6 pakninger á 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vejledning til administration

Vent 30 minutter, efter at den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen er taget ud af køleskabet, så opløsningen kan opnå stuetemperatur inden injektion.

Den fyldte injektionssprøjte og den fyldte pen må ikke efterlades i direkte sollys.

Må ikke nedfryses. Må ikke anvendes, hvis injektionssprøjten eller pennen har været nedfrosset.

Kontroller opløsningen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen skal være farveløs til gul. Anvend ikke en fyldt injektionssprøjte eller en fyldt pen med synlige partikler eller misfarvning.

Hver fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/14/923/002: 1 fyldt injektionssprøjte

EU/1/14/923/003: 2 fyldte injektionssprøjter

EU/1/14/923/004 multipakning: 6 (6 pakninger á 1) fyldte injektionssprøjter

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/14/923/005: 1 fyldt pen

EU/1/14/923/006: 2 fyldte penne

EU/1/14/923/007 multipakning: 6 (6 pakninger á 1) fyldte penne

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014

Dato for seneste fornyelse: 12. december 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (300 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 300 mg vedolizumab.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 60 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Saccharose, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid,
polysorbit 80.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS (300 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
vedolizumab
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON (MED BLÅ BOKS) – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (108 mg)
(BORTSET FRA MULTIPAKNINGER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte
2 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS) (108 mg)
(6x1 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

Multipakning: 6 (6 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/004 (6x1 fyldte injektionssprøjter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) – FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER (108 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte

Del af en multipakning; må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/004 (6x1 fyldte injektionssprøjter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
LÅG, ETIKET TIL BLISTER (FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)(108 mg)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vedolizumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til engangsbrug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ INJEKTIONSSPRØJTE (108 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Entyvio 108 mg injektionsvæske
vedolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,68 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON (MED BLÅ BOKS) – FYLDT PEN (108 mg)
(BORTSET FRA MULTIPAKNINGER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt pen
2 fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS) (108 mg)
(6x1 FYLDTE PENNE)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

Multipakning: 6 (6 pakninger med 1) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/007 (6x1 fyldte penne)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) – FYLDT PEN
(108 mg)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
vedolizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, L-argininhydrochlorid, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt pen

Del af en multipakning; må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/923/007 (6x1 fyldte penne)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

LÅG, ETIKET TIL BLISTER (FYLDT PEN) (108 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
vedolizumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til engangsbrug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ PEN (108 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Entyvio 108 mg injektionsvæske
vedolizumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,68 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Entyvio 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. vedolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Entyvio
3. Sådan indgives Entyvio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Entyvio

Entyvio indeholder det aktive stof vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer (MAb'er).

Hvordan virker Entyvio

Entyvio virker ved at blokere for et protein på overfladen af de hvide blodlegemer, som forårsager betændelsen ved colitis ulcerosa, Crohns sygdom og pouchitis. Dette reducerer betændelsen.

Hvad anvendes Entyvio til

Entyvio anvendes til at behandle tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til svær aktiv colitis ulcerosa
- moderat til svær aktiv Crohns sygdom
- moderat til svær aktiv kronisk pouchitis.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en sygdom, der medfører betændelse i tyktarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en sygdom, der medfører betændelse i fordøjelsessystemet. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

Pouchitis

Pouchitis er en sygdom, der medfører betændelse i slimhinden i det reservoir, der blev skabt under en operation for behandling af colitis ulcerosa. Hvis du har pouchitis, vil du måske først blive behandlet med antibiotika. Hvis du ikke reagerer godt nok på antibiotika, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Entyvio

Brug ikke Entyvio

- hvis du er allergisk over for vedolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Entyvio (angivet i punkt 6)
- hvis du har en aktiv, svær infektion, for eksempel tuberkulose, blodforgiftning, svær diarré og opkastning (mave-tarm-katar), infektion i nervesystemet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Entyvio

Fortæl det omgående til din læge eller sygeplejerske, når du første gang får dette lægemiddel, under behandlingen samt mellem doserne:

- hvis du oplever sløret syn, synstab eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed i en arm eller et ben, en ændring i din gang eller balanceproblemer, vedvarende følelseløshed, nedsat følelse eller følelsestab, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse kan være symptomer på en **alvorlig og potentielt fatal hjernetilstand** kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- hvis du har en **infektion** eller tror, at du har en infektion – tegn på dette kan være: kuldegysninger, skælven, vedvarende hoste eller høj feber. Nogle infektioner kan blive alvorlige og muligvis endda livstruende, hvis de ikke behandles.
- hvis du oplever tegn på **en allergisk reaktion eller anden reaktion på infusionen**, f.eks. pibende vejrtrækning, åndenød, nældefeber, kløe, hævelse eller svimmelhed. Disse reaktioner kan forekomme under eller efter infusionen. For nærmere oplysninger, se infusion og allergiske reaktioner i punkt 4.
- hvis du skal have en **vaccination** eller for nylig er blevet vaccineret. Entyvio kan påvirke den måde, du reagerer på en vaccination på.
- hvis du har kræft, så fortæl lægen det. Din læge skal beslutte, om du stadig må få Entyvio.
- hvis du ikke har fået det bedre, da det kan tage op til 14 uger, før vedolizumab virker hos nogle patienter med meget aktiv Crohns sygdom.

Børn og unge

Entyvio anbefales ikke til børn og unge (under 18 år) på grund af manglende oplysninger om brugen af dette lægemiddel hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Entyvio

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

- Entyvio bør ikke gives sammen med andre biologiske lægemidler, som undertrykker immunsystemet, da virkningen heraf ikke er kendt.

Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har fået:

- natalizumab (et lægemiddel mod multipel sklerose) eller
- rituximab (et lægemiddel mod visse typer kræft og leddegigt).

Din læge vil beslutte, om du må få Entyvio.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Entyvio's virkning på gravide kvinder er ikke kendt. Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til brug under graviditeten. Du og din læge skal beslutte, om fordelene for dig klart opvejer den mulige risiko for dig og dit barn.

Hvis du er kvinde i den fertile alder, rådes du til at undgå at blive gravid, mens du får Entyvio. Du skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4½ måned efter den sidste behandling.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at begynde at amme. Entyvio udskilles i modermælk. Der er ikke nok oplysninger om, hvilken virkning det kan have på dit barn og på mælkeproduktion. Det skal besluttes, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Entyvio, idet der tages højde for fordelene ved amning for dit barn i forhold til fordelene ved behandlingen for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan i mindre grad påvirke evnen til at køre motorkøretøj, arbejde med værktøj og betjene maskiner. Et lille antal patienter har oplevet svimmelhed efter at have fået Entyvio. Kør ikke motorkøretøj, og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis du er svimmel.

3. Sådan indgives Entyvio

Så meget Entyvio får du

Behandlingen med Entyvio er den samme for colitis ulcerosa, Crohns sygdom og pouchitis.

Den anbefalede dosis er 300 mg Entyvio, der indgives som følger (se nedenstående tabel):

Behandlings- (infusions-) nummer	Tidspunkt for behandlingen (infusionen)
Behandling 1	0 uge
Behandling 2	2 uger efter behandling 1
Behandling 3	6 uger efter behandling 1
Yderligere behandlinger	Hver 8. uge

Din læge kan beslutte at ændre denne behandlingsplan afhængigt af, hvor god effekt du har af Entyvio.

- Infusionen bliver givet til dig af lægen eller sundhedspersonalet gennem et drop i en vene i armen (intravenøs infusion) i løbet af ca. 30 minutter.
- Ved de første 2 infusioner vil lægen eller sundhedspersonalet overvåge dig nøje under infusionen og i ca. 2 timer efter infusionens afslutning. Ved alle efterfølgende infusioner (efter de første 2) vil du blive overvåget under infusionen og i ca. 1 time efter infusionens afslutning.

Hvis du har glemt eller ikke får en Entyvio infusion

Hvis du har glemt eller ikke har mødt op til en aftale om at få infusionen, skal du aftale en anden tid hurtigst muligt.

Hvis du holder op med at få Entyvio

Inden du holder op med at få Entyvio, skal du først tale med din læge.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det **straks** til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

- allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer); tegn på dette kan være: pibende vejrtrækning eller åndenød, nældefeber, kløende hud, hævelse, kvalme, smerter på infusionsstedet, rødme af huden
- infektioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer); tegn på dette kan være: kuldegysninger eller skælven, høj feber eller udslæt

Andre bivirkninger

Fortæl **snarest muligt** lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- forkølelse
- ledsmerter
- hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- infektion i tyktarmen som følge af *Clostridium difficile*-bakterier
- feber
- infektion i brystregionen
- træthed
- hoste
- influenza
- rygsmerter
- halssmerter
- bihulebetændelse
- kløe
- udslæt og rødme
- smerter i lemmerne
- muskelkramper
- muskelsvaghed
- halsbetændelse
- maveinfluenza
- analinfektion
- analsår
- hård afføring
- oppustet mave
- tarmluft
- forhøjet blodtryk
- prikkende eller snurrende fornemmelse
- halsbrand
- hæmorider
- tilstoppet næse
- eksem
- nattesved
- akne (filipenser)
- blødning fra endetarm
- ubehag i brystet
- helvedesild (*herpes zoster*)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- rødme og ømhed ved hårsække
- svampeinfektion i svælg og mund
- infektion i skeden
- sløret syn (tab af evne til at se skarpt)

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre åndedrætsbesvær, hævelse, hurtig puls, svedudbrud, blodtryksfald, svimmelhed, tab af bevidsthed og besvimelse (anafylaktisk reaktion og anafylaktisk shock)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- lungesygdom, der forårsager åndenød (interstitiel lungesygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Entyvio gives af en læge eller sundhedspersonale, så det skulle ikke være nødvendigt for patienter at opbevare eller håndtere Entyvio.

Entyvio er kun til engangsbrug.

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger: Anvendes omgående. Hvis det ikke er muligt, kan rekonstitueret opløsning i hætteglasset opbevares i op til 8 timer ved 2 °C-8 °C. Fortyndet opløsning i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning kan opbevares op til 12 timer ved stuetemperatur (ikke over 25 °C) eller op til 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C), eller op til 12 timer ved stuetemperatur og i køleskab (2 °C-8 °C) op til i alt 24 timer. En periode på 24 timer kan omfatte op til 8 timer ved 2 °C-8 °C for den rekonstituerede opløsning i hætteglasset og op til 12 timer ved 20 °C-25 °C for den fortyndede opløsning i infusionsposen, men infusionsposen skal opbevares i køleskab (2 °C-8 °C) i resten af perioden på 24 timer. Tidsrum, hvor den rekonstituerede opløsning har været opbevaret i hætteglasset, skal trækkes fra det tidsrum, i hvilket opløsningen må opbevares i infusionsposen.

Må ikke nedfryses.

Anvend ikke lægemidlet, hvis der bemærkes partikler i væsken eller misfarvning før administrationen (opløsningen skal være klar eller let uigennemsigtig og være farveløs til lysegul).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Entyvio indeholder

- **Aktivt stof:** Vedolizumab. Hvert hætteglas indeholder 300 mg vedolizumab.
- **Øvrige indholdsstoffer:** L-histidin, L-histidin-monohydrochlorid, L-arginin-hydrochlorid, saccharose og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

- Entyvio er et hvidt til gullighvidt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, i et hætteglas med gummiprop og plasthætte.
- Hver pakning med Entyvio indeholder 1 hætteglas.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Fremstillere

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Denne indlægsseddel er tilgængelig i formater, der egner sig for blinde og svagsynede og kan rekvireres fra den pågældende lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Vejledning til rekonstitution og infusion

1. Anvend aseptisk teknik, når Entyvio-opløsningen klargøres til intravenøs infusion.
2. Fjern vippehætten fra hætteglasset, og tør af med en spritserviet. Vedolizumab rekonstitueres med 4,8 ml sterilt vand til injektionsvæske ved stuetemperatur (20 °C-25 °C). Der skal anvendes en sprøjte med 21-25 G (gauge) kanyle.
3. Kanylen stikkes ned midt gennem proppen på hætteglasset, og væskestrømmen rettes mod hætteglassets side for at undgå for stor skumdannelse.
4. Hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt i mindst 15 sekunder. Må ikke rystes kraftigt eller vendes på hovedet.
5. Lad hætteglasset stå i op til 20 minutter ved stuetemperatur (20 °C-25 °C) for at give tid til rekonstitution, og så eventuelt skum kan lægge sig; i dette tidsrum kan hætteglasset hvirvles rundt og undersøges, for at se om alt pulver er opløst. Hvis det ikke er helt opløst efter 20 minutter, skal det stå endnu 10 minutter, indtil det er helt opløst.
6. Før fortynding skal den rekonstituerede opløsning undersøges visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar eller opaliserende, farveløs til lysegul og fri for synlige partikler. Rekonstitueret opløsning med ukarakteristisk farve eller med partikler må ikke administreres.
7. Når pulveret er opløst, vendes hætteglasset forsigtigt på hovedet 3 gange.
8. Træk straks 5 ml (300 mg) af det rekonstituerede Entyvio op ved hjælp af en sprøjte med 21-25 G (gauge) kanyle.
9. Tilsæt de 5 ml (300 mg) af det rekonstituerede Entyvio til 250 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og bland forsigtigt i infusionsposen (5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, behøver ikke trækkes op fra infusionsposen før tilsætningen af Entyvio). Tilsæt ikke andre lægemidler til den tilberedte infusionsopløsning eller det intravenøse infusionsset. Infusionsopløsningen administreres over 30 minutter.

Efter rekonstitution af infusionsopløsningen skal den anvendes snarest muligt.

	Opbevaringsforhold	
	Køleskab (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Rekonstitueret opløsning i hætteglasset	8 timer	Må ikke gemmes ¹
Fortyndet opløsning i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning	24 timer ^{2,3}	12 timer ²

¹ Op til 30 minutter er tilladt til rekonstitution.

² Dette tidsrum er under antagelse af, at den rekonstituerede opløsning straks fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og kun opbevares i infusionsposen. Tidsrum, hvor den rekonstituerede opløsning har været opbevaret i hætteglasset, skal trækkes fra det tidsrum, i hvilket opløsningen må opbevares i infusionsposen.

³ Dette tidsrum kan omfatte op til 12 timer ved 20 °C-25 °C.

Må ikke nedfryses. Evt. ikke anvendte rester af den rekonstituerede opløsning eller infusionsopløsningen må ikke opbevares og anvendes igen.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte vedolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Entyvio
3. Sådan skal du bruge Entyvio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Entyvio

Entyvio indeholder det aktive stof vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer (MAB'er).

Hvordan virker Entyvio

Entyvio virker ved at blokere for et protein på overfladen af de hvide blodlegemer, som forårsager betændelsen ved colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Dette reducerer betændelsen.

Hvad anvendes Entyvio mod

Entyvio anvendes til at behandle tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til svær aktiv colitis ulcerosa
- moderat til svær aktiv Crohns sygdom

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en sygdom i tyktarmen, som medfører betændelse. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en sygdom, som medfører betændelse i fordøjelsessystemet. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Entyvio

Brug ikke Entyvio

- hvis du er allergisk over for vedolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Entyvio (angivet i punkt 6)
- hvis du har en aktiv, svær infektion, for eksempel tuberkulose, blodforgiftning, svær diarré og opkastning (mave-tarm-katar), infektion i nervesystemet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Entyvio

Fortæl det omgående til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, når du første gang bruger dette lægemiddel, under behandlingen samt mellem doserne:

- hvis du oplever sløret syn, synstab eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed i en arm eller et ben, en ændring i din gang eller balanceproblemer, vedvarende følelseløshed, nedsat følelse eller følelsestab, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse kan være symptomer på en **alvorlig og potentielt fatal hjernetilstand** kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- hvis du har en **infektion** eller tror, at du har en infektion – tegn på dette kan være: Kuldegysninger, skælven, vedvarende hoste eller høj feber. Nogle infektioner kan blive alvorlige og muligvis endda livstruende, hvis de ikke behandles.
- hvis du oplever tegn på en **allergisk reaktion**, f.eks. pibende vejrtrækning, åndenød, nældefeber, kløe, hævelse eller svimmelhed. For nærmere oplysninger, se allergiske reaktioner i punkt 4.
- hvis du skal have en **vaccination** eller for nylig er blevet vaccineret. Entyvio kan påvirke den måde, du reagerer på en vaccination på.
- hvis du har kræft, så fortæl lægen det. Din læge skal beslutte, om du stadig må få Entyvio.
- hvis du ikke har fået det bedre, da det kan tage op til 14 uger, før vedolizumab virker hos nogle patienter med meget aktiv Crohns sygdom.

Børn og unge

Entyvio anbefales ikke til børn og unge (under 18 år) på grund af manglende oplysninger om brugen af dette lægemiddel hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Entyvio

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

- Entyvio bør ikke gives sammen med andre biologiske lægemidler, som undertrykker immunsystemet, da virkningen heraf ikke er kendt.

Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har fået:

- natalizumab (et lægemiddel mod multipel sklerose) eller
- rituximab (et lægemiddel mod visse typer kræft og leddegigt).

Din læge vil beslutte, om du må få Entyvio.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Entyvio's virkning på gravide kvinder er ikke kendt. Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til brug under graviditeten. Du og din læge skal beslutte, om fordelene for dig klart opvejer den mulige risiko for dig og dit barn.

Hvis du er kvinde i den fertile alder, rådes du til at undgå at blive gravid, mens du får Entyvio. Du skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4½ måned efter den sidste behandling.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at begynde at amme. Entyvio udskilles i modermælk. Der er ikke nok oplysninger om, hvilken virkning det kan have på dit barn og på mælkeproduktion. Det skal besluttes, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Entyvio, idet der tages højde for fordelene ved amning for dit barn i forhold til fordelene ved behandlingen for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan i mindre grad påvirke evnen til at køre motorkøretøj, arbejde med værktøj og betjene maskiner. Et lille antal patienter har oplevet svimmelhed efter at have fået Entyvio. Kør ikke motorkøretøj, og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis du er svimmel.

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning, indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du bruge Entyvio

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du eller din omsorgsperson vil blive oplært i brugen af injektioner under huden med Entyvio.

Så meget Entyvio skal du tage

Behandlingen med Entyvio er den samme for colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Den anbefalede dosis er 108 mg Entyvio indgivet som eninjektion under huden hver 2. uge.

- Når behandlingen påbegyndes, vil lægen give de første doser af Entyvio gennem et drop i en vene i armen (intravenøs infusion) i løbet af ca. 30 minutter.
- Efter mindst 2 intravenøse infusioner kan du skifte til at få Entyvio som en injektion under huden (subkutan injektion). Den første injektion under huden gives på tidspunktet for den næste planlagte intravenøse infusion og derefter hver 2. uge.

Injektion af Entyvio

Du eller en omsorgsperson kan give injektionerne under huden efter oplæring i, hvordan det gøres. Der er anvisninger sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage eller springer en Entyvio injektion over

Hvis du har glemt en dosis eller springer en dosis over, skal du injicere den næste dosis så snart som muligt og derefter hver 2. uge.

Hvis du holder op med at tage Entyvio

Du må ikke holde op med at tage Entyvio uden at tale med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det **straks** til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

- allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – tegn på dette kan være: pibende vejrtrækning eller åndenød, nældefeber, kløende hud, hævelse, kvalme, rødme af huden
- infektioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) – tegn på dette kan være: kuldegysninger eller skælven, høj feber eller udslæt.

Andre bivirkninger

Fortæl **snarest muligt** lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- forkølelse
- ledsmerter
- hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- infektion i tyktarmen som følge af *Clostridium difficile*-bakterier
- feber
- infektion i brystregionen
- træthed
- hoste
- influenza
- rygsmerter
- halssmerter
- bihulebetændelse
- kløe
- udslæt og rødme
- smerter i lemmerne
- muskelkramper
- muskelsvaghed
- halsbetændelse
- maveinfluenza
- analinfektion
- analsår
- hård afføring
- oppustet mave
- tarmluft
- forhøjet blodtryk
- prikkende eller snurrende fornemmelse
- halsbrand
- hæmorider
- tilstoppet næse
- eksem
- nattesved
- akne (filipenser)
- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- helvedesild (*herpes zoster*)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- rødme og ømhed ved hårsække
- svampeinfektion i svælg og mund
- infektion i skeden
- sløret syn (tab af evne til at se skarpt)

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre åndedrætsbesvær, hævelse, hurtig puls, svedudbrud, blodtryksfald, svimmelhed, tab af bevidsthed og besvimelse (anafylaktisk reaktion og anafylaktisk shock)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- lungesygdom der forårsager åndenød (interstitiel lungesygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Entyvio er kun til engangsbrug.
- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar den eller de fyldte injektionssprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan én fyldt injektionssprøjte opbevares uden for køleskab, beskyttet mod lys, ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 7 dage. Den må ikke anvendes, hvis den var været opbevaret uden for køleskab i mere end 7 dage.
- Må ikke nedfryses. Opbevares beskyttet mod direkte sollys.
- Anvend ikke lægemidlet, hvis der bemærkes partikler i væsken eller misfarvning (den skal være farveløs til gul) før administrationen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Entyvio indeholder

- **Aktivt stof:** Vedolizumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 108 mg vedolizumab.
- **Øvrige indholdsstoffer:** citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidin-monohydrochlorid, L-arginin-hydrochlorid, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Entyvio er en farveløs til gul opløsning, injektionsvæske leveret i en fyldt injektionssprøjte af glas, som er forsynet med en kanylebeskyttelse, som aktiveres for at fastlåse en beskytter over kanylen, når injektionen er afsluttet. Injektionssprøjten har et kanylehylster af gummi i en plastiskal samt et gummistempel.
- Entyvio fås i kartoner med 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter og i multipakninger med 6 (6x1) fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Denne indlægsseddel er tilgængelig i formater, der egner sig for blinde og svagsynede og kan rekvireres fra den pågældende lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

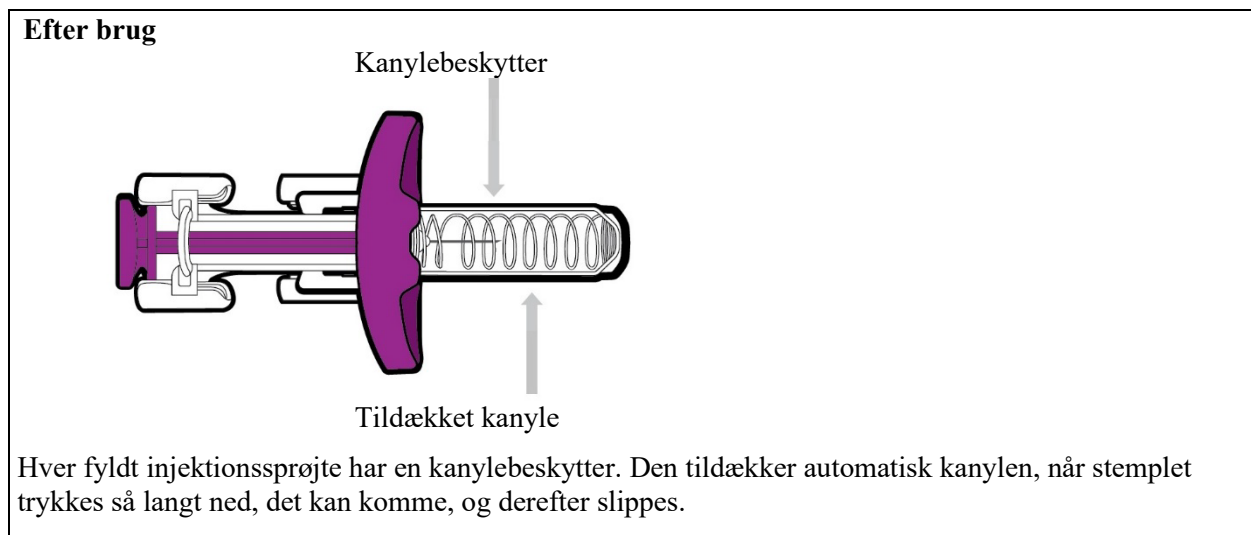
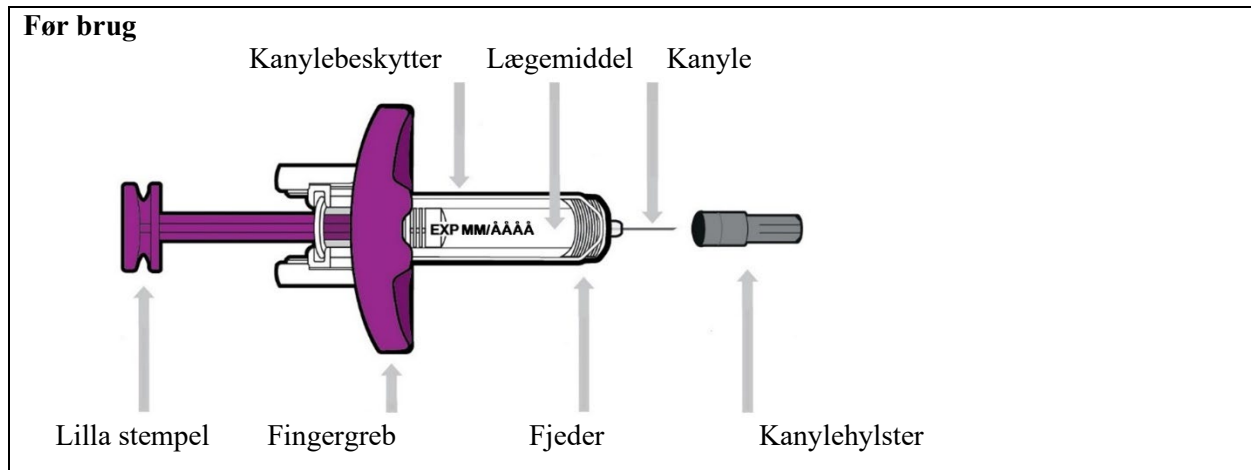
Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Brugsanvisning:

Læs og følg disse anvisninger, inden du foretager injektionen. Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet vil vise dig, hvordan du skal benytte Entyvio fyldt injektionssprøjte, inden du skal bruge den første gang.

Din enkeltdosis Entyvio fyldte injektionssprøjte



1) Anbring det, du skal bruge til injektionen, på en ren, plan overflade

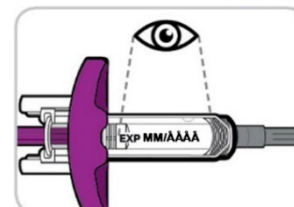
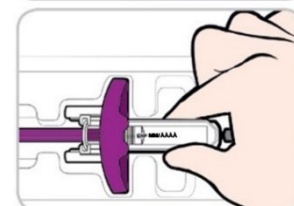
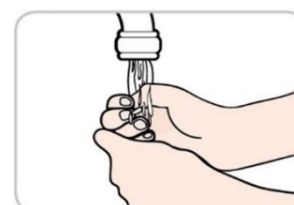
- Tag pakningen med fyldte injektionssprøjter ud af køleskabet.
 - Hvis du åbner en ny karton, skal du kontrollere, at kartonen er forseglet. **Anvend ikke** den eller de fyldte injektionssprøjter, hvis nogle af kartonens forseglinger er ødelagte eller mangler.
 - Kontroller udløbsdatoen (EXP) på kartonen. **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen på kartonen er overskredet.
 - Tag én fyldt injektionssprøjte fra kartonen. Opbevar de eventuelt resterende fyldte injektionssprøjter i køleskabet i kartonen.
- Vent **30 minutter**, så den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur.
 - **Varm ikke** den fyldte injektionssprøjte op på nogen anden måde.
 - **Lad den ikke** ligge i direkte sollys.
 - **Fjern ikke** den fyldte injektionssprøjte fra pakningen, før du er klar til at injicere.
- Du skal også bruge:
 - Spritserviet
 - En tot vat eller 1 stykke gaze
 - Affaldsbeholder til skarpe genstande

Vent 30 minutter



2) Åbn pakningen, og kontroller den fyldte injektionssprøjte

- Vask dine hænder
- Træk papiret af pakningen, og løft den fyldte injektionssprøjte ud ved at tage fat om hoveddelen.
 - **Rør ikke** det lille stempel og **løft ikke** injektionssprøjten ud ved at tage fat om stemplet.
 - **Fjern ikke** kanylehætten, før du er klar til at injicere.
- Efterse den fyldte injektionssprøjte for skader.
 - **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den er beskadiget på nogen måde.
- Kontroller udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjte.
 - **Brug ikke** at bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Kontroller væsken. Den skal være farveløs til gul.
 - **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklær, eller hvis der flyder partikler rundt i den.
- Du kan måske se bobler i injektionssprøjten. Dette er normalt.
 - **Forsøg ikke** at fjerne luftboblerne fra den fyldte injektionssprøjte.
 - **Omryst ikke** injektionssprøjten,

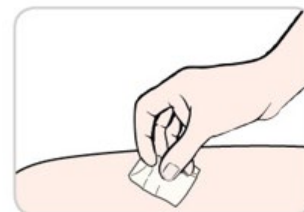
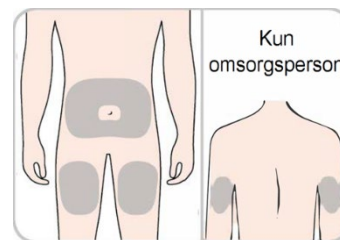


3) Klargør injektionsstedet

- **Vælg et injektionsområde** på huden blandt et af følgende:
 - Oversiden af lårene
 - Maven, undtagen området 5 cm rundt om navlen
 - Bagsiden af overarmen (kun, hvis en omsorgsperson giver injektionen).

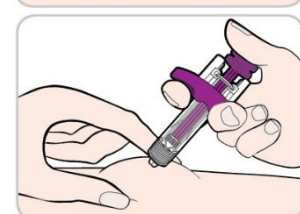
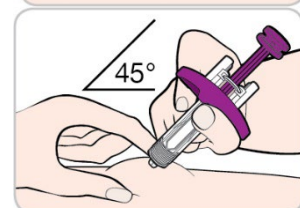
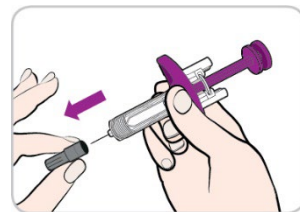
- Benyt et nyt injektionsområde eller et andet sted inden for samme injektionsområde til hver injektion.
 - **Injicér ikke** i modermærker, ar, blå mærker eller hud der er øm, hård, rød eller beskadiget.

- Aftør det valgte sted med en spritserviet. Lad huden tørre.
 - **Rør ikke** dette område igen, før du injicerer.



4) Indjicér Entyvio

- Træk kanylehætten lige af.
 - **Rør ikke** ved eller **træk ikke** i det lilla stempel.
 - Du vil måske se en dråbe væske for enden af kanylen. Dette er normalt.
 - **Rør ikke** ved kanylen og **sæt ikke** hætten på igen.
 - **Brug ikke** en fyldt injektionssprøjte, der har været tabt.
 - **Brug ikke** en fyldt injektionssprøjte, hvor kanylen er bøjet eller i stykker.
- Smid hætten ud.
- Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd, og klem huden omkring injektionsstedet med den anden hånd.
 - Bliv ved med at klemme, indtil injektionen er fuldført.
- Indsæt kanylen i en vinkel på ca. **45 grader** hele vejen ind i den sammenklemte hud.
- **Skub stemplet hele vejen ned** for at injicere alt lægemidlet.
 - Bliv ved med at trykke på stemplet, og tag kanylen ud af huden.
- **Fjern tommelfingeren fra stemplet**, så kanylebeskytteren kan dække kanylen.
- Du kan muligvis se en lille smule blod på injektionsstedet. Hvis det er tilfældet, skal du trykke en tot vat eller et stykke gaze mod huden.



5) Smid det brugte materiale ud

- Smid straks efter brug den brugte injektionssprøjte i en beholder, der ikke kan stikkes hul i, for eksempel en affaldsbeholder til skarpe genstande.
 - Kassér affaldsbeholderen i henhold til lokal lovgivning.
- Resten af materialet kan smides ud med dit husholdningsaffald.



Indlægsseddel: Information til brugeren

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen. vedolizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Entyvio
3. Sådan skal du bruge Entyvio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Entyvio er

Entyvio indeholder det aktive stof vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer (MAB'er).

Hvordan Entyvio virker

Entyvio virker ved at blokere for et protein på overfladen af de hvide blodlegemer, som forårsager betændelsen ved colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Dette reducerer betændelsen.

Hvad Entyvio anvendes mod

Entyvio anvendes til at behandle tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til svær aktiv colitis ulcerosa
- moderat til svær aktiv Crohns sygdom

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en sygdom i tyktarmen, som medfører betændelse. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en sygdom, som medfører betændelse i fordøjelsessystemet. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på eller ikke kan tåle disse lægemidler, kan din læge give dig Entyvio for at reducere tegn og symptomer på sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Entyvio

Brug ikke Entyvio

- hvis du er allergisk over for vedolizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Entyvio (angivet i punkt 6)
- hvis du har en aktiv, svær infektion, for eksempel tuberkulose, blodforgiftning, svær diarré og opkastning (mave-tarm-katar), infektion i nervesystemet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Entyvio

Fortæl det omgående til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, når du første gang bruger dette lægemiddel, under behandlingen samt mellem doserne:

- hvis du oplever sløret syn, synstab eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed i en arm eller et ben, en ændring i din gang eller balanceproblemer, vedvarende følelseløshed, nedsat følelse eller følelsestab, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse kan være symptomer på en **alvorlig og potentielt fatal hjernetilstand** kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- hvis du har en **infektion** eller tror, at du har en infektion – tegn på dette kan være kuldegysninger, skælven, vedvarende hoste eller høj feber. Nogle infektioner kan blive alvorlige og muligvis endda livstruende, hvis de ikke behandles.
- hvis du oplever tegn på en **allergisk reaktion**, f.eks. pibende vejrtrækning, åndenød, nældefeber, kløe, hævelse eller svimmelhed. For nærmere oplysninger, se allergiske reaktioner i punkt 4.
- hvis du skal have en **vaccination** eller for nylig er blevet vaccineret. Entyvio kan påvirke den måde, du reagerer på en vaccination på.
- hvis du har kræft, så fortæl lægen det. Din læge skal beslutte, om du stadig må få Entyvio.
- hvis du ikke har fået det bedre, da det kan tage op til 14 uger, før vedolizumab virker hos nogle patienter med meget aktiv Crohns sygdom.

Børn og unge

Entyvio anbefales ikke til børn og unge (under 18 år) på grund af manglende oplysninger om brugen af dette lægemiddel hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Entyvio

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

- Entyvio bør ikke gives sammen med andre biologiske lægemidler, som undertrykker immunsystemet, da virkningen heraf ikke er kendt.

Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har fået:

- natalizumab (et lægemiddel mod multipel sklerose) eller
- rituximab (et lægemiddel mod visse typer kræft og leddegigt)-

Din læge vil beslutte, om du må få Entyvio.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder behandlingen med dette lægemiddel.

Graviditet

Entyvios virkning på gravide kvinder er ikke kendt. Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til brug under graviditeten. Du og din læge skal beslutte, om fordelene for dig klart opvejer den mulige risiko for dig og dit barn.

Hvis du er kvinde i den fertile alder, rådes du til at undgå at blive gravid, mens du får Entyvio. Du skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4½ måned efter den sidste behandling.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at begynde at amme. Entyvio udskilles i modermælk. Der er ikke nok oplysninger om, hvilken virkning det kan have på dit barn og på mælkeproduktion. Det skal besluttes, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Entyvio, idet der tages højde for fordelene ved amning for dit barn i forhold til fordelene ved behandlingen for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel kan i mindre grad påvirke evnen til at køre motorkøretøj, arbejde med værktøj og betjene maskiner. Et lille antal patienter har oplevet svimmelhed efter at have fået Entyvio. Kør ikke motorkøretøj, og lad være med at arbejde med værktøj eller betjene maskiner, hvis du er svimmel.

Entyvio 108 mg injektionsvæske, opløsning indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du bruge Entyvio

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du eller din omsorgsperson vil blive oplært i brugen af injektioner under huden med Entyvio.

Så meget Entyvio vil du få

Behandlingen med Entyvio er den samme for colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Den anbefalede dosis er 108 mg Entyvio indgivet som injektion under huden hver 2. uge.

- Når behandlingen påbegyndes, vil lægen indgive de første doser af Entyvio gennem et drop i en vene i armen (intravenøs infusion) i løbet af ca. 30 minutter.
- Efter mindst 2 intravenøse infusioner kan du overgå til at få Entyvio som en injektion under huden (subkutan injektion). Den første injektion under huden gives på tidspunktet for den næste planlagte intravenøse infusion og så hver 2. uge derefter.

Injektion af Entyvio

Du eller en omsorgsperson kan give injektionerne under huden efter oplæring i, hvordan det gøres. Der er anvisninger sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage eller springer en Entyvio injektion over

Hvis du har glemt en dosis eller springer en dosis over, skal du injicere den næste dosis så snart som muligt og derefter hver 2. uge.

Hvis du holder op med at bruge Entyvio

Inden du holder op med at bruge Entyvio, skal du først tale med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det **straks** til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

- allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – tegnene kan omfatte pibende vejrtrækning eller åndenød, nældefeber, kløende hud, hævelse, kvalme, rødme af huden
- infektioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) – tegn på dette kan være kuldegysninger eller skælven, høj feber eller udslæt.

Andre bivirkninger

Fortæl **snarest muligt** lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- forkølelse
- ledsmerter
- hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- infektion i tyktarmen som følge af *Clostridium difficile*-bakterier
- feber
- infektion i brystregionen
- træthed
- hoste
- influenza
- rygsmerter
- halssmerter
- bihulebetændelse
- kløe
- udslæt og rødme
- smerter i lemmerne
- muskelkramper
- muskelsvaghed
- halsbetændelse
- maveinfluenza
- analinfektion
- analsår
- hård afføring
- oppustet mave
- tarmluft
- forhøjet blodtryk
- prikkende eller snurrende fornemmelse
- halsbrand
- hæmorider
- tilstoppet næse
- eksem
- nattesved
- akne (filipenser)
- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- helvedesild (*herpes zoster*)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- rødme og ømhed ved hårsække
- svampeinfektion i svælg og mund
- infektion i skeden
- sløret syn (tab af evne til at se skarpt)

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre åndedrætsbesvær, hævelse, hurtig puls, svedudbrud, blodtryksfald, svimmelhed, tab af bevidsthed og besvimelse (anafylaktisk reaktion og anafylaktisk shock)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- lungesygdom der forårsager åndenød (interstitiel lungesygdom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Entyvio er kun til engangsbrug.
- Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar den eller de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys. Om nødvendigt kan én fyldt pen opbevares uden for køleskab, beskyttet mod lys, ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 7 dage. Må ikke anvendes, hvis den var været opbevaret uden for køleskab i mere end 7 dage.
- Må ikke nedfryses. Opbevares beskyttet mod direkte sollys.
- Anvend ikke lægemidlet, hvis der bemærkes partikler i væsken eller misfarvning (den skal være farveløs til gul) før administrationen.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Entyvio indeholder

- **Aktivt stof:** Vedolizumab. Hver fyldt pen indeholder 108 mg vedolizumab.
- **Øvrige indholdsstoffer:** citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, L-histidin, L-histidin-monohydrochlorid, L-arginin-hydrochlorid, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- Entyvio er en farveløs til gul injektionsvæske, opløsning leveret i en fyldt pen af glas, som er forsynet med en kanylebeskyttelse, der automatisk anbringer og låser sig fast om kanylen, når pennen fjernes fra injektionsstedet.
- Entyvio fås i kartoner med 1 eller 2 fyldte penne og i multipakninger med 6 (6x1) fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Denne indlægsseddel er tilgængelig i formater, der egner sig for blinde og svagsynede og kan rekvireres fra den pågældende lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

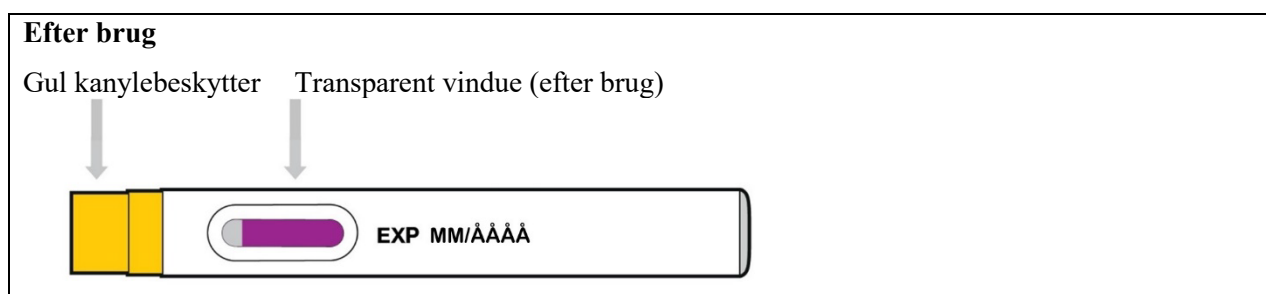
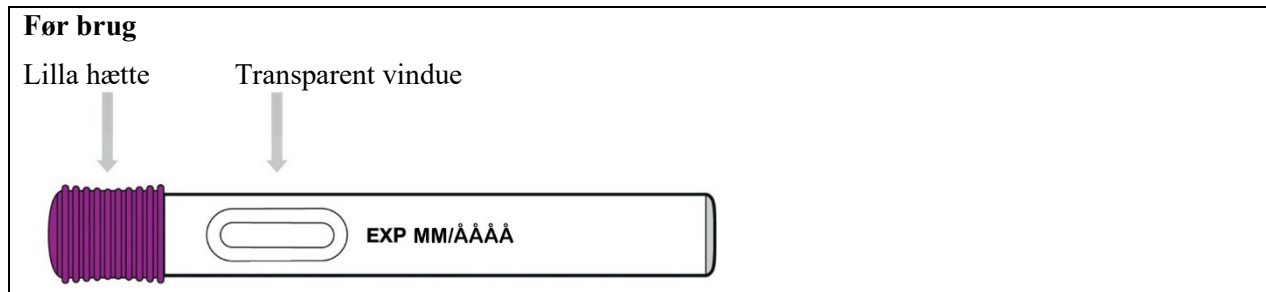
Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Brugsanvisning:

Læs og følg disse anvisninger, inden du foretager injektionen. Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet vil vise dig, hvordan du skal benytte Entyvio, fyldt pen, inden du skal bruge den første gang.

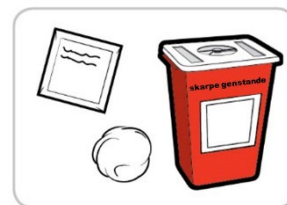
Din enkeltdosis Entyvio fyldte pen



1) Anbring det, du skal bruge til injektionen, på en ren, plan overflade

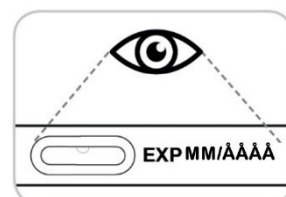
- Tag pakningen med fyldte penne ud af køleskabet.
 - Hvis du åbner en ny karton, skal du kontrollere, at karten er forseglet. **Anvend ikke** den eller de fyldte penne, hvis nogle af kartenens forseglinger er ødelagte eller mangler.
 - Kontroller udløbsdatoen (EXP) på karten. **Brug ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen på karten er overskredet.
 - Tag én fyldt pen fra karten. Opbevar de eventuelt resterende fyldte penne i køleskabet i karten.
- Vent **30 minutter**, så den fyldte pen opnår stuetemperatur.
 - **Varm ikke** varme den fyldte pen op på nogen anden måde.
 - **Lad** den ikke ligge i direkte sollys.
 - **Fjern ikke** den fyldte pen fra pakningen, før du er klar til at injicere.
- Du skal også bruge:
 - Sprintserviet
 - En tot vat eller 1 stykke gaze
 - Affaldsbeholder til skarpe genstande

Vent 30 minutter



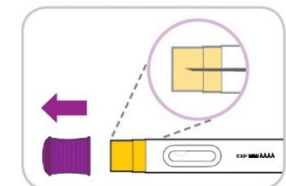
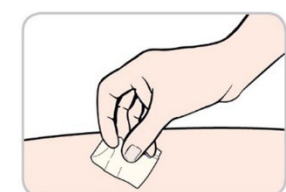
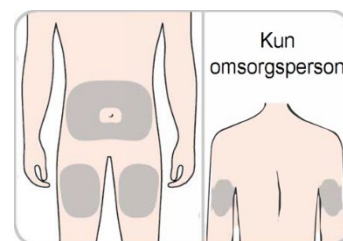
2) Åbn pakningen, og kontroller den fyldte pen

- Vask dine hænder.
- Træk papiret af pakningen, og tag den fyldte pen ud.
- Efterse den fyldte pen for skader.
 - **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den er beskadiget på nogen måde.
- Kontroller udløbsdatoen på den fyldte pen.
 - **Brug ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Kontroller væsken. Den skal være farveløs til gul.
 - **Brug ikke** den fyldte pen, hvis væsken er uklar, eller hvis der flyder partikler rundt i den.
- Du kan måske se bobler i den fyldte pen. Dette er normalt.
 - **Ryst ikke** pennen.



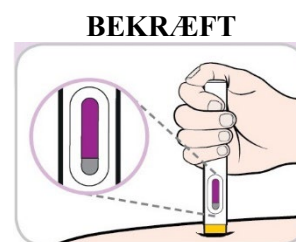
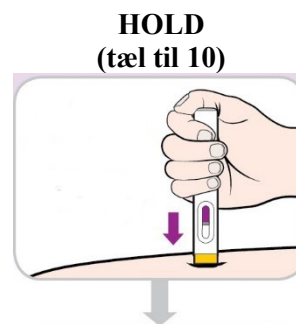
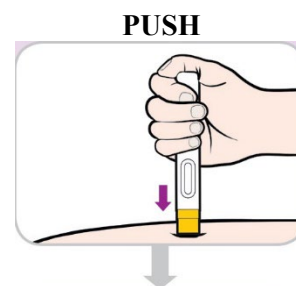
3) Klargør injektionsstedet

- **Vælg et injektionsområde** på huden blandt et af følgende.
 - Oversiden af lårene
 - Maven, undtagen området 5 cm rundt om navlen
 - Bagsiden af overarmen (kun, hvis en omsorgsperson giver injektionen).
- Benyt et nyt injektionsområde eller et andet sted inden for samme injektionsområde til hver injektion.
 - **Injicer ikke** i modermærker, ar, blå mærker eller hud der er øm, hård, rød eller beskadiget.
- Aftør det valgte sted med en spritserviet. Lad huden tørre.
 - **Rør ikke** dette område igen, før du injicerer.
- Træk den lille hætte lige af, og smid den ud.
 - **Undlad** at lægge fingre eller hånden på eller trykke på den gule kanylebeskyttelser.
 - **Undlad** at sætte hættten på den fyldte pen igen.
 - **Undlad** at bruge en fyldt pen, der har været tabt.



4) Injicér Entyvio

- Hold den fyldte pen, så du kan se det transparente vindue.
- Anbring den fyldte pen i en vinkel på **90 grader** i forhold til injektionsstedet.
 - Sørg for, at den **gule ende vender mod injektionsstedet**.
 - **Tryk ikke ned**, før du er klar til at injicere.
- **Tryk den fyldte pen så langt ned, den kan komme**, for at starte injektionen.
- **Hold trykket, og tæl til 10**, mens du trykker ned med et konstant tryk. Herved injiceres alt lægemidlet.
 - Du vil måske høre 2 klik, et i starten og et nær afslutningen af injektionen.
 - **Tjek, at det transparente vindue er overvejende lilla**, inden du slipper trykket.
 - En smule af det transparente vindue vil være gråt. Dette er normalt.
- Løft den fyldte pen fra injektionsstedet.
 - Den gule kanylebeskytter falder ned og låses over kanylen.
 - Hvis det transparente vindue ikke blev helt fyldt, skal du kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Du har muligvis ikke fået hele din dosis lægemiddel.
- Du kan muligvis se en lille smule blod på injektionsstedet. Hvis det er tilfældet, skal du trykke en tot vat eller et stykke gaze mod huden.



5) Smid det brugte materiale ud

- Smid straks efter brug den brugte pen i en beholder, der ikke kan stikkes hul i, for eksempel en affaldsbeholder til skarpe genstande.
 - Kassér affaldsbeholderen i henhold til lokal lovgivning.
- Resten af materialet kan smides ud med husholdningsaffald.

