

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.

Etter rekonstituering inneholder hver ml 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab er et humanisert IgG₁ monoklonalt antistoff som blir produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit til off-white frysetørket kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-antagonist.

Crohns sykdom

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-antagonist.

Pouchitt

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv kronisk pouchitt som har gjennomgått proktokolektomi og bekkenreservoarkirurgi for ulcerøs kolitt og har hatt utilstrekkelig respons eller mistet respons på antibiotikabehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og følges opp av kvalifisert helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller pouchitt (se pkt. 4.4). Pasienter bør få utlevert pakningsvedlegget.

Dosering

Ulcerøs kolitt

Anbefalt doseregime for intravenøs vedolizumab er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved 0, 2 og 6 uker og deretter hver 8. uke.

Behandlingen bør avsluttes hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 10 (se pkt. 5.1).

Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg intravenøs vedolizumab hver 4. uke.

Hos pasienter som har respondert på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Fornyhet behandling

Hvis behandling blir avbrutt og det er behov for gjenoppstart av behandling med intravenøs vedolizumab, kan dosering hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1). Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 1 år. Effekt ble gjenvunnet uten økning i uønskede reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner under fornyet behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Crohns sykdom

Anbefalt doseregime for intravenøs vedolizumab er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved 0, 2 og 6 uker og deretter hver 8. uke.

Pasienter med Crohns sykdom som ikke har vist respons (se pkt. 4.4) kan ha nytte av en dose intravenøs vedolizumab ved uke 10. Behandling bør fortsettes hver 8. uke fra uke 14 hos responderende pasienter. Behandling av pasienter med Crohns sykdom bør avsluttes, hvis det ikke er observert noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 14 (se pkt. 5.1).

Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til intravenøs vedolizumab 300 mg hver 4. uke.

Hos pasienter som har respondert på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standard behandling.

Fornyhet behandling

Hvis behandling er avbrutt og det er behov for gjenoppstart av behandling med intravenøs vedolizumab, kan dosering hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1). Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 1 år. Effekt ble gjenvunnet uten økning i uønskede reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner under fornyet behandling med vedolizumab (se pkt. 4.8).

Pouchitt

Det anbefalte doseregimet med intravenøs vedolizumab er 300 mg administrert ved intravenøs infusjon ved uke 0, 2 og 6 og deretter hver 8. uke etterpå.

Behandling med vedolizumab bør initieres parallelt med standardbehandling av antibiotika (f.eks. fire uker med ciprofloxacin) (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling skal vurderes dersom ingen bevis på behandlingsfordel observeres innen 14 uker med behandling med vedolizumab.

Fornyhet behandling

Det finnes ingen data om fornyet behandling tilgjengelig hos pasienter med pouchitt.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen alderseffekt (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Vedolizumab er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Doseanbefalinger kan ikke gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av vedolizumab hos barn i alderen 0-17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kun til intravenøs bruk. Det skal rekonstitueres og fortynnes videre før intravenøs administrasjon.

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal gis som intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasienter skal overvåkes under og etter infusjon (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose (TB), sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravenøs vedolizumab skal bare administreres av helsepersonell med tilgang på utstyr for å håndtere akutte overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi, hvis de oppstår. Egnede overvåking og medisinske støttetiltak skal være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk ved administrasjon av intravenøs vedolizumab. Alle pasienter bør observeres kontinuerlig under hver infusjon. Ved de 2 første infusjonene bør de også observeres i cirka 2 timer etter at infusjonen er avsluttet for tegn og symptomer på akutte overfølsomhetsreaksjoner. For alle etterfølgende infusjoner bør pasienter observeres i cirka 1 time etter avsluttet infusjon.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner

Det har vært rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og overfølsomhetsreaksjoner i kliniske studier. Majoriteten var milde til moderate i alvorlighetsgrad (se pkt. 4.8).

Hvis alvorlig IRR, anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige reaksjoner forekommer, skal administrasjon av Entyvio avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes (f.eks. adrenalin og antihistaminer) (se pkt. 4.3).

Hvis mild til moderat IRR forekommer, kan infusjonshastigheten reduseres eller avbrytes og egnet behandling igangsettes. Så fort mild til moderat IRR gir seg, skal infusjonen fortsette. Leger bør vurdere forbehandling (f.eks. med antihistaminer, hydrokortison og/eller paracetamol) før neste infusjon hos pasienter med tidligere mild til moderat IRR overfor vedolizumab, for å redusere risikoen (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

Vedolizumab er en tarmselektiv integrinantagonist uten identifisert systemisk immunsuppressiv aktivitet (se pkt. 5.1).

Leger bør kjenne til den potensielle økte risikoen for opportunistiske infeksjoner eller infeksjoner der tarmen er en defensiv barriere (se pkt. 4.8). Behandling med vedolizumab skal ikke startes opp hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner før infeksjonene er under kontroll, og leger skal vurdere å holde tilbake behandling hos pasienter som utvikler en alvorlig infeksjon mens de er under kronisk behandling med vedolizumab. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av vedolizumab hos pasienter med kontrollert, kronisk, alvorlig infeksjon eller tidligere tilbakevendende alvorlige infeksjoner. Pasienter skal følges nøye opp med hensyn til infeksjoner før, under og etter behandling.

Vedolizumab er kontraindisert hos pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Før behandling med vedolizumab startes, må pasienter screenes for tuberkulose i henhold til lokal praksis. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres, må egnet anti-tuberkulosebehandling startes i henhold til lokale anbefalinger, før behandling med vedolizumab igangsettes. Hos pasienter diagnostisert med tuberkulose mens de får vedolizumab, skal behandling med vedolizumab avbrytes inntil tuberkuloseinfeksjonen er opphørt.

Noen integrinantagonister og noen systemiske immunsuppressive legemidler har vært forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjelden og ofte fatal opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-viruset (JC-virus). Ved å binde $\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykt i tarmsøkende lymfocytter, utøver vedolizumab en immunsuppressiv effekt spesifikt på tarmen. Selv om en systemisk immunsuppressiv effekt ikke ble sett hos friske individer, er effekt på det systemiske immunsystemet hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ikke kjent.

Helsepersonell skal overvåke pasienter på vedolizumab for nye eller forverrede neurologiske tegn og symptomer og vurdere neurologisk henvisning hvis det forekommer. Hvis PML mistenkes, må behandling med vedolizumab avbrytes midlertidig. Hvis det bekreftes, må behandling avsluttes permanent.

Maligniteter

Risikoen for malignitet er økt hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet (se pkt. 4.8).

Tidligere og samtidig bruk av biologiske produkter

Ingen kliniske studiedata på vedolizumab er tilgjengelig for pasienter tidligere behandlet med natalizumab eller rituksimab. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av vedolizumab hos disse pasientene.

Pasienter som tidligere har vært eksponert for natalizumab bør normalt vente minimum 12 uker før behandling med vedolizumab starter, hvis ikke annet er indisert på grunn av pasientens kliniske tilstand.

Ingen kliniske data for samtidig bruk av vedolizumab og biologiske immunsuppressiver er tilgjengelig. Bruk av vedolizumab hos slike pasienter anbefales derfor ikke.

Levende og orale vaksiner

I en placebokontrollert studie med friske frivillige, reduserte ikke en enkeltdose på 750 mg vedolizumab raten av beskyttende immunitet mot hepatitt B-virus hos individer som var vaksinert intramuskulært med 3 doser av rekombinant hepatitt B-antigen. Individer eksponert for vedolizumab hadde lavere serokonversjonsrater etter å ha fått en inaktivert oral koleravaksine. Påvirkning på andre orale og nasale vaksiner er ukjent. Det anbefales at alle pasienter oppdateres med all immunisering i henhold til gjeldende immuniseringsveiledning før behandling med vedolizumab startes opp. Pasienter som behandles med vedolizumab kan fortsette å få ikke-levende vaksiner. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjon av levende vaksiner hos pasienter som får vedolizumab. Administrasjon av influensavaksine bør skje ved injeksjon på linje med rutine i klinisk praksis. Andre levende vaksiner kan administreres samtidig med vedolizumab kun hvis nytten klart overveier risikoen.

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom kan ta inntil 14 uker hos noen pasienter. Årsakene til dette er ikke fullt ut kjente og er muligens forbundet med virkningsmekanismen. Dette skal tas i betraktning, særlig hos pasienter med alvorlig aktiv sykdom ved "baseline" og som ikke tidligere er behandlet med TNF- α -antagonister (se også pkt. 5.1.).

Eksplorative undergruppeanalyser fra kliniske studier ved Crohns sykdom antyder at vedolizumab administrert uten samtidig kortikosteroidbehandling kan være mindre effektiv for induksjon av remisjon ved Crohns sykdom, enn når gitt til pasienter som allerede får kortikosteroider (uavhengig av samtidig behandling med immunmodulatorer, se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vedolizumab har vært studert hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved samtidig administrasjon av kortikosteroider, immunmodulatorer (azatioprin, 6-merkaptopurin og metotreksat) og aminosalisylater. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at samtidig inntak av slike legemidler ikke hadde noen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til vedolizumab.

Vedolizumab har blitt administrert samtidig med antibiotika hos voksne pasienter med pouchitt (se pkt. 5.1). Farmakokinetikken til vedolizumab hos pasienter med pouchitt har ikke blitt studert (se pkt. 5.2).

Effekten av vedolizumab på farmakokinetikken til legemidler som ofte blir administrert samtidig, er ikke undersøkt.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner, særlig levende orale vaksiner, skal brukes med forsiktighet samtidig med vedolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruk av dette i minst 18 uker etter siste behandling.

Graviditet

Det er begrenset mengde med data på bruk av vedolizumab hos gravide kvinner.

I en liten prospektiv observasjonsstudie var hyppigheten av alvorlige fødselsdefekter 7,4 % hos 99 kvinner med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med vedolizumab, og 5,6 % hos 76 kvinner med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med andre biologiske legemidler (justert relativ risiko (RR) 1,07, 95 % konfidensintervall (KI): 0,33, 3,52).

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vedolizumab under graviditet, såfremt ikke nytten klart oppveier enhver potensiell risiko for både mor og foster.

Amming

Vedolizumab er påvist i morsmelk hos mennesker. Effekten av vedolizumab på diende spedbarn, og effektene på melkeproduksjonen, er ikke kjent. I en studie med spedbarn som bare fikk morsmelk og der man målte konsentrasjonen av vedolizumab i morsmelken til ammende mødre med aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med vedolizumab, var konsentrasjonen av vedolizumab i morsmelken omtrent 0,4 %, mot en konsentrasjon på 2,2 % i mødres serum, observert i tidligere studier av vedolizumab. Den estimerte gjennomsnittlige daglige dosen av vedolizumab som ble inntatt av spedbarnet, var 0,02 mg/kg/dag, som er omtrent 21 % av morens gjennomsnittlige daglige dose justert for kroppsvekt.

Ved bruk av vedolizumab hos ammende kvinner skal fordelene av behandling for moren og den potensielle risikoen for spedbarnet tas i betraktning.

Fertilitet

Det finnes ikke data på effekt av vedolizumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner eller hunner er ikke formelt undersøkt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vedolizumab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden svimmelhet har vært rapportert hos et lite antall pasienter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa og sinusitt), hodepine, kvalme, feber, fatigue, hoste, artralgi.

Infusjonsrelaterte reaksjoner (med symptomer som dyspné, bronkospasme, urtikaria, rødming, utslett, samt økt blodtrykk og hjertefrekvens) er også rapportert hos pasienter som ble behandlet med vedolizumab.

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på erfaringer fra kliniske studier og etter markedsføring, og er oppført etter organklasser. Innen organklasser listes bivirkninger opp med frekvensene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvens presenteres bivirkningene i fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning(er)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Pneumoni, clostridium difficile-infeksjon, bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt, herpes zoster
	Mindre vanlige	Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste
	Ikke kjent	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, utspilt abdomen, flatulens, hemoroider, endetarmsblødning*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne
	Mindre vanlige	Follikulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Muskelspasmer, ryggmerter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjoner (asteni* og brystubehag*), reaksjoner på infusjonsstedet (inkludert: smerter og irritasjon på infusjonsstedet)
	Mindre vanlige	Frysninger, føle seg kald

*Rapportert i EARNEST pouchitt-studien

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I de kontrollerte studiene GEMINI 1 og 2 (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) opplevde 4 % av pasientene som fikk intravenøs vedolizumab og 3 % av pasientene som fikk placebo en uønsket reaksjon definert av utprøver som en infusjonsrelatert reaksjon (IRR) (se pkt. 4.4). Ingen individuelle rapporter klassifisert som IRR forekom på en rate over 1 %. Majoriteten av IRR var milde eller moderate i intensitet og < 1 % resulterte i avbrytelse av studiebehandling. Observerte IRR forsvant vanligvis uten eller med minimal intervensjon etter infusjonen. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner forekom innen de to første to timene. Av de pasientene som hadde infusjonsrelaterte reaksjoner, hadde de som fikk intravenøs vedolizumab flere infusjonsrelaterte reaksjoner innen de 2 første timene enn de pasientene som fikk placebo. De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner var ikke alvorlige og oppsto i løpet av infusjonen eller innen den første timen etter at infusjonen var avsluttet.

Én alvorlig IRR ble rapportert hos en pasient med Crohns sykdom i løpet av den andre infusjonen (rapporterte symptomer var dyspné, bronkospasme, urtikaria, rødme, utslett og økt blodtrykk og hjerterytme). Symptomene ble behandlet med godt resultat ved å avbryte infusjonen og behandle med antihistamin og intravenøs hydrokortison. Hos pasienter som fikk intravenøs vedolizumab ved uke 0 og 2 etterfulgt av placebo, ble det ikke sett økt frekvens av IRR ved fornyet behandling av intravenøs vedolizumab etter tap av respons.

I EARNEST kontrollert studie (pouchitt) med intravenøs vedolizumab ble overfølsomhetsreaksjoner, inkludert IRR-er rapportert hos 3 av 51 individer (5,9 %) i vedolizumabgruppen og 2 av 51 individer (3,9 %) i placebogruppen. De individuelle foretrukne termene omfattet munnsår, hevelse, perifer ødem, ubehag i brystet, asteni, akutt nyreskade, obstruktiv lungesykdom og rødming. Alle hendelser ble rapportert som milde til moderate i intensitet. Ingen ble ansett som alvorlige, og ingen resulterte til avslutning av studien.

Infeksjoner

I de kontrollerte studiene GEMINI 1 og 2 (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) med intravenøs vedolizumab var hyppigheten av infeksjoner 0,85 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,70 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Infeksjonene besto primært av nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, sinusitt og urinveisinfeksjoner. De fleste pasientene fortsatte med vedolizumab når infeksjonen var over.

I de kontrollerte studiene GEMINI 1 og 2 med intravenøs vedolizumab var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 0,07 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,06 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Det var ingen signifikant økning i hyppigheten av alvorlige infeksjoner over tid.

I EARNEST kontrollert studie (pouchitt) med intravenøs vedolizumab opplevde kun 1 av 51 individer (2,0 %) i vedolizumabgruppen en alvorlig gastroenterittinfeksjon. Individet ble innlagt på sykehus for observasjon, kom seg etter hendelsen og fullførte studien.

I kontrollerte og åpne studier (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) hos voksne som fikk intravenøs vedolizumab har alvorlige infeksjoner vært rapportert, som inkluderer tuberkulose, sepsis (noen ganger fatal), salmonella sepsis, listeria meningitt og cytomegaloviral kolitt.

I kliniske studier med intravenøs vedolizumab (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) var infeksjonsraten hos pasienter behandlet med vedolizumab med BMI på 30 kg/m² eller mer, høyere enn hos dem som hadde en BMI under 30 kg/m².

I kliniske studier med intravenøs vedolizumab (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) var det en svakt høyere forekomst av alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med vedolizumab som tidligere var behandlet med TNF α -antagonist, sammenlignet med dem som ikke tidligere var behandlet med TNF α -antagonist.

Maligniteter

Resultater fra det kliniske programmet antyder ikke økt risiko for malignitet ved behandling med vedolizumab til nå. Antallet maligniteter var imidlertid få og langtidseksponeringen var begrenset. Langtidssikkerhet er under utredning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Doser på opptil 10 mg/kg (cirka 2,5 ganger anbefalt dose) har vært administrert intravenøst i kliniske studier. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett i kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer,
ATC-kode: L04AG05.

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel. Det er et humanisert monoklonalt antistoff som binder spesifikt til $\alpha_4\beta_7$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha_4\beta_7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mucosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærcelleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha_4\beta_1$ - og $\alpha_E\beta_7$ -integriner.

$\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykkes på en distinkt undergruppe av "memory" T-hjelpeceller som er karakteristisk for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Begge er kronisk inflammatorisk immunologisk medierte tilstander i magetarmkanalen. Vedolizumab reduserer gastrointestinal inflammasjon hos pasienter med ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og pouchitt. Hemming av interaksjonen mellom $\alpha_4\beta_7$ og MAdCAM-1 med vedolizumab forhindrer transmigrasjon av tarmsøkende "memory" T-hjelpeceller i tarm over vaskulært endotel inn i parenkymalt vev i ikke-humane primater, og induserer en reversibel 3-ganger økning av disse cellene i perifert blod. Den murine prekursoren til vedolizumab lindret gastrointestinal inflammasjon hos bomullstopptamariner med kolitt, en modell for ulcerøs kolitt.

Hos friske individer, pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, økte ikke vedolizumab nivåer av nøytrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjelpeceller og cytotoksiske T-lymfocytter, total "memory" T-hjelpeceller, monocytter og naturlige drepeceller i perifert blod, uten at det ble observert leukocytose.

Vedolizumab påvirket ikke immunovervåking og inflammasjon i sentralnervesystemet hos ikke-humane primater med eksperimentell autoimmun encefalomyelitt, en modell for multippel sklerose. Vedolizumab påvirket ikke immunrespons ved antigenbelastning av hud og muskel (se pkt. 4.4). Vedolizumab hemmet derimot immunrespons ved gastrointestinal antigenbelastning hos friske frivillige (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Under behandling med vedolizumab kan det bli dannet antistoffer mot vedolizumab, hovedsakelig av nøytraliserende type. Anti-vedolizumab-antistoffer er forbundet med økt clearance av vedolizumab og lavere forekomst av klinisk remisjon.

Det er rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner etter infusjon av vedolizumab til pasienter som hadde anti-vedolizumab-antistoffer.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier med intravenøs vedolizumab i doseområdet 0,2 til 10 mg/kg, ble det i pasienter observert > 95 % metning av $\alpha_4\beta_7$ -reseptorer på en undergruppe av sirkulerende lymfocytter involvert i immunovervåking i tarm.

Vedolizumab påvirket ikke transport av CD4⁺ og CD8⁺ inn i CNS, vist ved mangel på endring i CD4⁺/CD8⁺-forholdet i cerebrospinalvæske før og etter administrasjon av vedolizumab hos friske frivillige. Disse dataene er i overensstemmelse med undersøkelser i ikke-humane primater som ikke viste effekter på immunovervåking i CNS.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av intravenøs vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore ≥ 2) ble vist i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52 (GEMINI 1). Inkluderte pasienter hadde opplevd minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonisten infliximab (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

Utredning av endepunktene i uke 6 ble gjort ved dobbeltblindet randomisering (3:2) av 374 pasienter til 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0 og uke 2. Primært endepunkt var andelen pasienter som opplevde klinisk respons (definert som reduksjon i total Mayo-score på ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra "baseline" med en ledsagende reduksjon i subscore av rektal blødning på ≥ 1 poeng eller subscore av absolutt rektal blødning på ≤ 1 poeng) ved uke 6. Tabell 2 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 2. Effekteresultater uke 6 i GEMINI 1

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

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remisjon: total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng

[¶]Slimhinnetilheling: Mayo endoskopisk subscore på ≤ 1 poeng

Den fordelaktige effekten av vedolizumab på klinisk respons, remisjon og slimhinnetilheling ble observert både hos pasienter uten tidligere eksponering for TNF α -antagonister og hos pasienter der TNF α antagonistbehandling hadde sviktet.

I GEMINI 1 fikk 2 kohorter med pasienter vedolizumab uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 373 pasienter fra kohort 1 og 2, som var behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til et av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver 8. uke, 300 mg vedolizumab hver 4. uke eller placebo hver 4. uke. Fra uke 6 måtte pasienter som hadde fått klinisk respons og som fikk kortikosteroider begynne på et nedtrappingsregime av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen pasienter i klinisk remisjon ved uke 52. Tabell 3 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 3. Effektrésultatér uke 52 i GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. hver 8. uke n = 122	Vedolizumab i.v. hver 4. uke n = 125
Klinisk remisjon	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slimhinnetilheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remisjon [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppen inkluderer de individene som fikk vedolizumab ved uke 0 og uke 2, og som var randomiserte til få placebo fra uke 6 til 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons uke 6 og 52

[#]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon uke 6 og 52

^{*}Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra uke 6 og som hadde klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 72 for placebo, n = 70 for vedolizumab hver 8. uke og n = 73 for vedolizumab hver 4. uke

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. Cirka én tredjedel av pasientene hadde tidligere svikt i TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 37 % av de som fikk vedolizumab hver 8. uke, 35 % av de som fikk vedolizumab hver 4. uke og 5 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slimhinnetilheling (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remisjon (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroid-fri klinisk remisjon (23 %, 32 %, 4 %) ble sett i populasjonen behandlet med henholdsvis vedolizumab hver 8. uke, hver 4. uke og placebo, som tidligere hadde svikt i TNF α -antagonistbehandling.

Pasienter som ikke oppnådde respons ved uke 6 forble i studien og fikk vedolizumab hver 4. uke. Klinisk respons ved bruk av partiell Mayo-score ble oppnådd ved uke 10 og uke 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab (henholdsvis 32 % og 39 %) sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 15 % og 21 %).

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver 8. uke fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 25 % av pasientene ved uke 28 og uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 45 % av pasientene etter 28 uker og 36 % av pasientene etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble nytten av behandling med vedolizumab vist i inntil 196 uker, vurdert ved partiell Mayo-score, klinisk remisjon og klinisk respons.

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble undersøkt med "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ), et sykdomsspesifikt undersøkelseskjema, og SF-36 og EQ-5D, som er generiske undersøkelseskjemaer. Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer for gruppen som fikk vedolizumab, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo ved uke 6 og 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, alle subskalaer av IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon), og alle subskalaer av SF-36 inkludert "Physical Component Summary" (PCS) og "Mental Component Summary" (MCS).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av intravenøs vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindeks for Crohns sykdom (CDAI) 220 til 450) ble undersøkt i 2 studier (GEMINI 2 og 3). Inkluderte pasienter hadde hatt minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt.

GEMINI 2 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52. Pasienter (n = 368) ble dobbeltblindet randomisert (3:2) til å få 2 doser på 300 mg vedolizumab eller placebo uke 0 og uke 2. De 2 primære endepunktene var andelen pasienter i klinisk remisjon (definert som CDAI \leq 150) ved uke 6 og andelen av pasienter som opplevde økt klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med \geq 100 fra "baseline") ved uke 6 (se tabell 4).

GEMINI 2 inneholdt 2 kohorter av pasienter som fikk vedolizumab ved uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 461 pasienter fra kohort 1 og 2, som ble behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med \geq 70 fra "baseline") ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til et av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver 8. uke, 300 mg vedolizumab hver 4. uke eller placebo hver 4. uke. Pasienter som viste klinisk respons etter 6 uker måtte begynne på nedtrapping av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 52 (se tabell 5).

GEMINI 3-studien var en annen randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effekten ved uke 6 og uke 10 både hos en undergruppe av pasienter definert som å ha opplevd minst 1 sviktende konvensjonell behandling samt sviktende behandling med TNF α -antagonist (inkludert primært ikke-responderende) i tillegg til hos den totale studiepopulasjonen. Totalpopulasjonen inkluderte også pasienter med minst 1 sviktende konvensjonell behandling og som var TNF α -antagonist-naive. Pasienter (n = 416), inkludert cirka 75 % med sviktende behandling med TNF α -antagonist, ble dobbeltblindet randomisert (1:1) til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0, 2 og 6. Primært endepunkt var andel pasienter i klinisk remisjon ved uke 6 i undergruppen som hadde sviktende behandling med TNF α -antagonist. Som angitt i tabell 4, viser eksplorative analyser at klinisk betydningsfulle resultater ble observert, selv om ikke det primære endepunktet ble oppnådd.

Tabell 4. Effektresultater uke 6 og uke 10 i studiene GEMINI 2 og 3

Studie-endepunkt	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Endring i CRP fra baseline til uke 6, median (mikrog/ml)		
Totalt [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remisjon, uke 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Vedvarende klinisk remisjon ^{#¶}		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ikke statistisk signifikant

[‡]Sekundært endepunkt skal ses på som eksplorativt ved forhåndsspesifisert statistisk prosedyre

[§]ikke statistisk signifikant, de andre endepunktene ble derfor ikke statistisk undersøkt

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

[#]Vedvarende klinisk remisjon: klinisk remisjon ved uke 6 og 10

[^]Eksplorativt endepunkt

Tabell 5. Effektrésultater uke 52 i GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. hver 8. uke n = 154	Vedolizumab i.v. hver 4. uke n = 154
Klinisk remisjon	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Forbedret klinisk respons	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Vedvarende klinisk remisjon [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebogruppen inkluderte de pasientene som fikk vedolizumab uke 0 og 2, og som ble randomisert til å få placebo fra uke 6 til uke 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§] Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra og med uke 6 og som var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 82 for placebo, n = 82 for vedolizumab hver 8. uke og n = 80 for vedolizumab hver 4. uke

[¶]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon ≥ 80 % av studiebesøkene inkludert siste besøk (uke 52)

Det ble gjort eksplorative analyser av effektene av samtidig behandling med kortikosteroider og immunmodulatorer på induksjon av remisjon med vedolizumab. Kombinasjonsbehandling, især med kortikosteroider, syntes å være mer effektiv til å indusere remisjon ved Crohns sykdom enn vedolizumab alene eller gitt samtidig med immunmodulatorer, som viste en mindre forskjell fra placebo på remisjonsraten. Klinisk remisjonsrate i GEMINI 2 ved uke 6 var 10 % (forskjell fra placebo 2 %, 95 % KI, -6, 10) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 14 %, 95 % KI, -1, 29) administrert samtidig med kortikosteroider. I GEMINI 3 ved uke 6 og 10 var kliniske remisjonsrater henholdsvis 18 % (forskjell fra placebo 3 %, 95 % KI, -7, 13) og 22 % (forskjell fra placebo 8 %, 95 % KI, -3, 19) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 11 %, 95 % KI, 2, 20) og 35 % (forskjell fra placebo 23 %, 95 % KI, 12, 33) administrert samtidig med kortikosteroider. Disse effektene ble sett uavhengig av om immunmodulatorer ble gitt samtidig eller ikke.

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. I GEMINI 2 hadde cirka halvparten av pasientene hatt tidligere sviktende TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 28 % av de som fikk vedolizumab hver 8. uke, 27 % av de som fikk vedolizumab hver 4. uke og 13 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons ble oppnådd hos henholdsvis 29 %, 38 % 21 % og kortikosteroid-fri klinisk remisjon ble oppnådd hos henholdsvis 24 %, 16 %, 0 %.

Pasienter som ikke viste respons ved uke 6 i GEMINI 2 forble i studien og fikk vedolizumab hver 4. uke. Forbedret klinisk respons ble observert ved uke 10 og 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab, henholdsvis 16 % og 22 %, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, henholdsvis 7 % og 12 %. Det var ingen klinisk betydningsfull forskjell i klinisk remisjon mellom behandlingsgruppene på disse tidspunktene. Analyser ved uke 52 av klinisk remisjon hos pasienter som var ikke-responderende ved uke 6, men som oppnådde respons ved uke 10 eller 14 antyder at ikke-responderende pasienter med Crohns sykdom kan ha nytte av en dose vedolizumab ved uke 10.

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver 8. uke i GEMINI 2 fikk begynne i en åpen, forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 23 % ved uke 28 og 32 % ved uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 46 % etter 28 uker og 41 % etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble klinisk remisjon og klinisk respons observert hos pasienter i opptil 196 uker.

Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer hos gruppene som fikk vedolizumab hver 4. uke og 8. uke i GEMINI 2, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo fra "baseline" til uke 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, total IBDQ og IBDQ-subskalaer av tarmsymptomer og systemisk funksjon.

Pouchitt

Effekt og sikkerhet ved intravenøs vedolizumab for behandling av pasienter med kronisk pouchitt ble demonstrert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som evaluerte effekt ved uke 14 og uke 34 (EARNEST). Innmeldte pasienter hadde vært gjennom proktokolektomi og bekkenreservoarkirurgi for ulcerøs kolitt minst ett år før randomisering, og hadde utviklet aktiv kronisk pouchitt (betegnet som antibiotikaavhengig (tilbakevendende) eller antibiotika-refraktær) med en baseline mPDAI-skår (modified Pouchitis Disease Activity Index) ≥ 5 og endoskopisk underskår på ≥ 2 . Alle pasienter fikk antibiotikabehandling samtidig med ciprofloxacin 500 mg to ganger daglig fra starten av behandlingen og til og med uke 4. Pasienter fikk ytterligere runder med antibiotika under studien etter behov, inkludert i forbindelse med utbrudd av pouchitt.

Pasienter (n = 102) ble randomisert (1:) til å motta enten intravenøs vedolizumab 300 mg eller intravenøs placebo ved uke 0, 2 og 5 og hver 8. uke etterpå til uke 30. Det primære endepunktet var klinisk remisjon (definert som en mPDAI-skår på < 5 og en reduksjon i total mPDAI-skår på ≥ 2 poeng fra baseline) ved uke 14. Tabell 6 viser resultatene fra de primære og sekundære endepunktene ved uke 14, og tabell 7 viser resultatene fra sekundære endepunkt ved uke 34.

Tabell 6. Effekresultater for EARNEST ved uke 14

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

*Klinisk remisjon er definert som mPDAI-skår < 5 og en reduksjon i total mPDAI-skår på ≥ 2 poeng fra baseline

[†]p $< 0,05$

[‡]PDAI-remisjon er definert som PDAI-skår < 7 og en reduksjon i PDAI-skår på ≥ 3 poeng fra baseline

[§]Klinisk respons er definert som reduksjon av mPDAI-skår på ≥ 2 poeng fra baseline

Table 7. Efficacy results for EARNEST at week 34

Endepunkt	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Forskjell
			Vedolizumab-Placebo (95 % KI) [prosentpoeng]
Klinisk remisjon*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-remisjon [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinisk respons [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

* Klinisk remisjon er definert som mPDAI-skår < 5 og reduksjon i total mPDAI-skår på ≥ 2 poeng fra baseline

[‡]PDAI-remisjon er definert som PDAI-skår < 7 og en reduksjon i PDAI-skår på ≥ 3 poeng fra baseline

[§]Klinisk respons er definert som reduksjon av mPDAI-skår på ≥ 2 poeng fra baseline

Omkring to tredjedeler av pasientene hadde fått (for ulcerøs kolitt eller pouchitt) TNF α -antagonistbehandling tidligere (33 i vedolizumab-behandlingsgruppen og 31 i placebobehandlingsgruppen). Blant disse pasientene oppnådde 33,3 % i vedolizumabgruppen klinisk remisjon ved uke 14 sammenlignet med 9,7 % i placebogruppen.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vedolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og pouchitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vedolizumab ved enkeltdosering og gjentatt dosering er undersøkt hos friske individer og hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Farmakokinetikken til vedolizumab har ikke blitt studert hos pasienter med pouchitt, men forventes å være tilsvarende den hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Hos pasienter som fikk 300 mg vedolizumab som en intravenøs infusjon over 30 minutter ved uke 0 og 2, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved uke 6 lik 27,9 mikrogram/ml (SD ± 15,51) hos pasienter med ulcerøs kolitt og 26,8 mikrogram/ml (SD ± 17,45) hos pasienter med Crohns sykdom. I studier med intravenøs vedolizumab fikk pasienter 300 mg intravenøs vedolizumab hver 8. eller 4. uke, med start i uke 6. Hos pasienter med ulcerøs kolitt var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady state henholdsvis 11,2 mikrogram/ml (SD ± 7,24) og 38,3 mikrog/ml (SD ± 24,43). Hos pasienter med Crohns sykdom var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady state henholdsvis 13,0 mikrog/ml (SD ± 9,08) og 34,8 mikrog/ml (SD ± 22,55).

Distribusjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at distribusjonsvolumet til vedolizumab er cirka 5 liter. Plasmaproteinbinding av vedolizumab er ikke undersøkt. Vedolizumab er et terapeutisk monoklonalt antistoff og forventes ikke å binde seg til plasmaproteiner.

Vedolizumab passerer ikke blod-hjernebarrieren etter intravenøs administrasjon. 450 mg vedolizumab administrisert intravenøst ble ikke observert i cerebrospinalvæsken hos friske frivillige.

Eliminasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser som er basert på intravenøse og subkutane data, antyder at clearance til vedolizumab er cirka 0,162 l/dag (via lineær eliminasjonsvei) og at serumhalveringstiden er 26 dager. Eksakt eliminasjonsvei til vedolizumab er ikke kjent. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at selv om lav albumin, høyere kroppsvekt og tidligere behandling med anti-TNF-legemidler kan øke clearance av vedolizumab, anses størrelsen på disse effektene ikke klinisk relevante.

Linearitet

Vedolizumab utviser lineær farmakokinetikk ved serumkonsentrasjoner høyere enn 1 mikrogram/ml.

Spesielle populasjoner

Alder påvirker ikke clearance av vedolizumab hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser. Alder forventes ikke å påvirke clearance av vedolizumab hos pasienter med pouchitt. Det er ikke gjennomført noen formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til vedolizumab ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Langtids dyrestudier med vedolizumab for å undersøke karsinogent potensiale er ikke gjennomført, fordi farmakologiske responsmodeller for monoklonale antistoffer ikke finnes. Hos en farmakologisk responderende art (cynomolgusaper), var det ingen tegn til cellulær hyperplasi eller systemisk immunomodulering som potensielt kan forbindes med onkogenese i 13- og 26-ukers toksisitetsstudier. Det ble videre ikke funnet noen effekter av vedolizumab på proliferasjonsrate eller cytotoxiskitet på humane tumorceller som uttrykker $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det er ikke utført spesifikke fertilitetsstudier med vedolizumab hos dyr. Det kan ikke trekkes noen definitive konklusjoner med hensyn til reproduksjonsorganer hos hanner ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusape. Gitt manglende binding av vedolizumab til mannlig reproduksjonsvev hos aper og mennesker, og den intakte fertiliteten observert hos β_7 -integrin "knock-out" hannmus, forventes det ikke at vedolizumab påvirker mannlig fertilitet.

Administrasjon av vedolizumab til gravide cynomolgusaper under det meste av graviditetsperioden gav ingen tegn på fosterskadelige effekter, eller effekter på prenatal eller postnatal utvikling hos nyfødte opptil 6 måneder. Lave nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab ble oppdaget på dag 28 etter fødsel i melk hos 3 av 11 cynomolgusaper behandlet med 100 mg/kg vedolizumab dosert hver andre uke og ikke hos noen dyr som fikk 10 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
L-argininhydroklorid
Sakkarose
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Rekonstituert løsning er stabil ved oppbevaring i hetteglasset i 8 timer ved 2 °C - 8 °C. Fortynnet oppløsning er stabil i infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske i 12 timer ved 20 °C - 25 °C eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Den kombinerte stabiliteten ved bruk av vedolizumab i hetteglass og infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske er totalt 12 timer ved 20 °C - 25 °C eller 24 timer ved 2 °C - 8 °C. En 24-timers periode kan omfatte opptil 8 timer ved 2 °C - 8 °C for rekonstituert oppløsning i hetteglasset og opptil 12 timer ved 20 °C - 25 °C for fortynnet oppløsning i infusjonspose, men infusjonsposen må oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i resten av 24-timersperioden.

Ikke frys den rekonstituerte løsningen i hetteglasset eller den fortynnede løsningen i infusjonsposen.

	Oppbevaringsbetingelser	
	Kjøleskap 2 °C-8 °C	20 °C- 25 °C
Rekonstituert oppløsning i hetteglasset	8 timer	Skal ikke oppbevares ¹
Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	24 timer ^{2,3}	12 timer ²

¹ Opptil 30 minutter er tillatt for rekonstituering

² Oppbevaringstiden forutsetter at den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart blir fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og kun oppbevares i infusjonsposen. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen.

³ Denne oppbevaringstiden kan omfatte opptil 12 timer ved 20 °C- 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C- 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i type 1 hetteglass (20 ml) med gummipropp og aluminiumshette beskyttet med plastkork.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering og infusjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring av Entyvio oppløsning til intravenøs infusjon.
2. Fjern flip-off hetten fra hetteglasset og tørk av med spritserviett. Rekonstruer vedolizumab med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker ved romtemperatur (20 °C-25 °C), ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
3. Før nålen inn i hetteglasset gjennom sentrum av gummiproppen og rett væskestrømmen mot veggen av hetteglasset for å unngå for mye skumdannelse.
4. Roter hetteglasset forsiktig i minst 15 sekunder. Ikke ryst kraftig eller vend opp ned.
5. La hetteglasset stå i opptil 20 minutter ved romtemperatur (20 °C-25 °C), for å rekonstituere og for at skum skal legge seg. Hetteglasset kan roteres og inspiseres for oppløsning i løpet av denne tiden. Hvis det ikke er fullstendig oppløst etter 20 minutter, vent ytterligere 10 minutter for oppløsning.
6. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før fortynning. Oppløsningen skal være klar eller opaliserende, fargeløs til lys gul og uten synlige partikler. Rekonstituert oppløsning med ukarakteristisk farge eller som inneholder partikler skal ikke administreres.
7. Når alt er oppløst, skal hetteglasset vendes forsiktig opp og ned 3 ganger.
8. Trekk umiddelbart ut 5 ml (300 mg) av rekonstituert Entyvio ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
9. Tilsett 5 ml (300 mg) rekonstituert Entyvio til 250 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og bland forsiktig infusjonsposen (5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, trenger ikke å trekkes ut av infusjonsposen før Entyvio settes til). Ikke tilsett andre legemidler til den klargjorte infusjonsløsningen eller det intravenøse infusjonssettet. Administrer infusjonsoppløsningen over 30 minutter (se pkt. 4.2).

Etter rekonstituering bør infusjonsoppløsningen brukes så fort som mulig.

Ubrukte rester av den rekonstituerte oppløsningen eller infusjonen skal ikke oppbevares til gjenbruk.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/14/923/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2014

Dato for siste fornyelse: 12. desember 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 108 mg vedolizumab i 0,68 ml.

Vedolizumab er et humanisert IgG₁ monoklonalt antistoff som blir produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Fargeløs til gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α) -antagonist.

Crohns sykdom

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α) -antagonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal igangsettes og følges opp av kvalifisert helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom (se pkt. 4.4). Pasienter bør få utlevert pakningsvedlegget.

Dosering

Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom

Anbefalt doseregime for subkutan vedolizumab som vedlikeholdsbehandling, etter minst 2 intravenøse infusjoner, er 108 mg administrert som subkutan injeksjon annenhver uke. Den første subkutane dosen skal administreres i stedet for neste planlagte intravenøse dose og deretter annenhver uke.

For intravenøst doseregime, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å avgjøre om pasienter som opplever redusert respons på vedlikeholdsbehandling med subkutan vedolizumab, kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens.

Det finnes ingen data på pasienter som skifter fra subkutan vedolizumab til intravenøs vedolizumab under vedlikeholdsbehandling.

Hos pasienter som har respondert på behandling med vedolizumab, kan kortikosteroider reduseres og/eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Fornytt behandling og glemt(e) dose(r)

Dersom behandlingen med subkutan vedolizumab blir avbrutt eller en pasient glemmer én eller flere planlagte doser med subkutan vedolizumab, skal pasienten rådes til å injisere neste subkutane dose så snart som mulig og deretter annenhver uke. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 46 uker uten økning i uønskede reaksjoner eller reaksjoner på injeksjonsstedet under fornytt behandling med subkutan vedolizumab (se pkt. 4.8).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen alderseffekt (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Vedolizumab er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Doseanbefalinger kan ikke gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av vedolizumab hos barn i alderen 0-17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Entyvio injeksjonsvæske, oppløsning (i en ferdigfylt sprøyte eller en ferdigfylt penn) er kun til subkutan injeksjon.

Etter god opplæring i korrekt subkutan injeksjonsteknikk kan en pasient eller omsorgsperson injisere subkutan vedolizumab dersom legen mener det er hensiktsmessig. En grundig bruksanvisning for administrasjon av den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen finnes i det respektive pakningsvedlegget.

For ytterligere instruksjoner om forberedelse og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose (TB), sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Det har vært rapportert overfølsomhetsreaksjoner i kliniske studier. Majoriteten var milde til moderate i alvorlighetsgrad (se pkt. 4.8).

Hvis en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige reaksjoner forekommer, skal administrasjon av vedolizumab avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes (se pkt. 4.3).

Infeksjoner

Vedolizumab er en tarmselektiv integrinantagonist uten identifisert systemisk immunsuppressiv aktivitet (se pkt. 5.1).

Leger bør kjenne til den potensielle økte risikoen for opportunistiske infeksjoner eller infeksjoner der tarmen er en defensiv barriere (se pkt. 4.8). Behandling skal ikke startes opp hos pasienter med aktive alvorlige infeksjoner før infeksjonene er under kontroll, og leger skal vurdere å holde tilbake behandling hos pasienter som utvikler en alvorlig infeksjon mens de er under kronisk behandling med vedolizumab. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av vedolizumab hos pasienter med kontrollert, kronisk, alvorlig infeksjon eller tidligere tilbakevendende alvorlige infeksjoner. Pasienter skal følges nøye opp med hensyn til infeksjoner før, under og etter behandling.

Vedolizumab er kontraindisert hos pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Før behandling med vedolizumab startes, må pasienter screenes for tuberkulose i henhold til lokal praksis. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres, må egnet anti-tuberkulosebehandling startes i henhold til lokale anbefalinger, før behandling med vedolizumab igangsettes. Hos pasienter diagnostisert med tuberkulose mens de får vedolizumab, skal behandling med vedolizumab avbrytes inntil tuberkuloseinfeksjonen er opphørt.

Noen integrinantagonister og noen systemiske immunsuppressive legemidler har vært forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjelden og ofte fatal opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-viruset (JC-virus). Ved å binde $\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykt i tarmsøkende lymfocytter, utøver vedolizumab en immunsuppressiv effekt spesifikt på tarmen. Selv om en systemisk immunsuppressiv effekt ikke ble sett hos friske individer, er effekt på det systemiske immunsystemet hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ikke kjent.

Helsepersonell skal overvåke pasienter på vedolizumab for nye eller forverrede neurologiske tegn og symptomer og vurdere neurologisk henvisning hvis det forekommer. Hvis PML mistenkes, må behandling med vedolizumab avbrytes midlertidig. Hvis det bekreftes, må behandling avsluttes permanent.

Maligniteter

Risikoen for malignitet er økt hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet (se pkt. 4.8).

Tidligere og samtidig bruk av biologiske produkter

Ingen kliniske studiedata på vedolizumab er tilgjengelig for pasienter tidligere behandlet med natalizumab eller rituksimab. Forsiktighet skal utvises ved vurdering av bruk av vedolizumab hos disse pasientene.

Pasienter som tidligere har vært eksponert for natalizumab bør normalt vente minimum 12 uker før behandling med vedolizumab starter, hvis ikke annet er indisert på grunn av pasientens kliniske tilstand.

Ingen kliniske data på samtidig bruk av vedolizumab og biologiske immunsuppressiver er tilgjengelig. Bruk av vedolizumab hos slike pasienter anbefales derfor ikke.

Levende og orale vaksiner

I en placebokontrollert studie med friske frivillige, reduserte ikke en enkeltdose på 750 mg vedolizumab raten av beskyttende immunitet mot hepatitt B-virus hos individer som var vaksinert intramuskulært med 3 doser av rekombinant hepatitt B-antigen. Individer eksponert for vedolizumab hadde lavere serokonversjonsrater etter å ha fått en inaktivert oral koleravaksine. Påvirkning på andre orale og nasale vaksiner er ukjent. Det anbefales at alle pasienter oppdateres med all immunisering i henhold til gjeldende immuniseringsveiledning før behandling med vedolizumab startes opp. Pasienter som behandles med vedolizumab kan fortsette å få ikke-levende vaksiner. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjon av levende vaksiner hos pasienter som får vedolizumab. Administrasjon av influensavaksiner bør skje ved injeksjon på linje med rutine i klinisk praksis. Andre levende vaksiner kan administreres samtidig med vedolizumab kun hvis nytten klart overveier risikoen.

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom

Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom kan ta inntil 14 uker hos noen pasienter. Årsakene til dette er ikke fullt ut kjente og er muligens forbundet med virkningsmekanismen. Dette skal tas i betraktning, særlig hos pasienter med alvorlig aktiv sykdom ved "baseline" og som ikke tidligere er behandlet med TNF- α -antagonister (se også pkt 5.1).

Eksplorative undergruppeanalyser fra kliniske studier ved Crohns sykdom antyder at vedolizumab administrert uten samtidig kortikosteroidbehandling kan være mindre effektiv for induksjon av remisjon ved Crohns sykdom, enn når gitt til pasienter som allerede får kortikosteroider (uavhengig av samtidig behandling med immunmodulatorer, se pkt. 5.1).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Vedolizumab har vært studert hos voksne pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved samtidig administrasjon av kortikosteroider, immunmodulatorer (azatioprin, 6-merkaptopurin og metotreksat) og aminosalisylater. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at samtidig inntak av slike legemidler ikke hadde noen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til vedolizumab.

Effekten av vedolizumab på farmakokinetikken til legemidler som ofte blir administrert samtidig, er ikke undersøkt.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner, særlig levende orale vaksiner, skal brukes med forsiktighet samtidig med vedolizumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruk av dette i minst 18 uker etter siste behandling.

Graviditet

Det er begrenset mengde med data på bruk av vedolizumab hos gravide kvinner.

I en liten prospektiv observasjonsstudie var hyppigheten av alvorlige fødselsdefekter 7,4 % hos 99 kvinner med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med vedolizumab, og 5,6 % hos 76 kvinner med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med andre biologiske legemidler (justert relativ risiko (RR) 1,07, 95 % konfidensintervall (KI): 0,33, 3,52).

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vedolizumab under graviditet, såfremt ikke nytten klart oppveier enhver potensiell risiko for både mor og foster.

Amming

Vedolizumab er påvist i morsmelk hos mennesker. Effekten av vedolizumab på diende spedbarn, og effektene på melkeproduksjonen, er ikke kjent. I en studie med spedbarn som bare fikk morsmelk og der man målte konsentrasjonen av vedolizumab i morsmelken til ammende mødre med aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som ble behandlet med vedolizumab, var konsentrasjonen av vedolizumab i morsmelken omtrent 0,4 %, mot en konsentrasjon på 2,2 % i mødres serum, observert i tidligere studier av vedolizumab. Den estimerte gjennomsnittlige daglige dosen av vedolizumab som ble inntatt av spedbarnet, var 0,02 mg/kg/dag, som er omtrent 21 % av morens gjennomsnittlige daglige dose justert for kroppsvekt.

Ved bruk av vedolizumab hos ammende kvinner skal fordelene av behandling for moren og den potensielle risikoen for spedbarnet tas i betraktning.

Fertilitet

Det finnes ikke data på effekt av vedolizumab på fertilitet hos mennesker. Effekter på fertilitet hos hanner eller hunner er ikke formelt undersøkt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vedolizumab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden svimmelhet har vært rapportert hos et lite antall pasienter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa og sinusitt), hodepine, kvalme, feber, fatigue, hoste, artralgi.

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller med tanke på total sikkerhetsprofil og bivirkninger hos pasienter som fikk subkutan vedolizumab, sammenlignet med sikkerhetsprofilen som ble observert i kliniske studier med intravenøs vedolizumab, med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet (ved subkutan administrasjon).

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er basert på erfaringer fra kliniske studier og etter markedsføring, og er oppført etter organklassesystem. Innen organklassesystemene listes bivirkninger opp med frekvensene svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvens presenteres bivirkningene i fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning(er)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Pneumoni, clostridium difficile-infeksjon, bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt herpes zoster
	Mindre vanlige	Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste
	Ikke kjent	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, utspilt abdomen, flatulens, hemoroider

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning(er)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne
	Mindre vanlige	Follikulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
	Vanlige	Muskelspasmer, ryggsmerter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Pyreksi, reaksjoner på infusjonsstedet (inkludert smerter og irritasjon på infusjonsstedet), infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet [#]
	Mindre vanlige	Frysninger, føle seg kald

[#]Kun subkutan administrasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, ødem, erytem eller kløe) ble rapportert hos 5,1 % av pasientene som fikk subkutan vedolizumab (sammenslått sikkerhetsanalyse). Ingen førte til seponering av studiebehandlingen eller endringer i doseringsregimet. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet gikk tilbake i løpet av 1-4 dager. Det ble ikke rapportert om anafylaksi etter subkutan administrasjon av vedolizumab.

Infeksjoner

I de kontrollerte studiene GEMINI 1 og 2 med intravenøs vedolizumab var hyppigheten av infeksjoner 0,85 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,70 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Infeksjonene besto primært av nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner, sinusitt og urinveisinfeksjoner. De fleste pasientene fortsatte med vedolizumab når infeksjonen var over.

I de kontrollerte studiene GEMINI 1 og 2 med intravenøs vedolizumab var hyppigheten av alvorlige infeksjoner 0,07 per pasientår i gruppen som fikk vedolizumab og 0,06 per pasientår i gruppen som fikk placebo. Det var ingen signifikant økning i hyppigheten av alvorlige infeksjoner over tid.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne som fikk intravenøs vedolizumab har alvorlige infeksjoner vært rapportert, som inkluderer tuberkulose, sepsis (noen ganger fatal), salmonella sepsis, listeria meningitt og cytomegaloviral kolitt.

I kliniske studier med subkutan vedolizumab var infeksjonsraten 0,26 per pasientår hos pasienter behandlet med vedolizumab. De vanligste infeksjonene var nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt og influensa.

I kliniske studier med subkutan vedolizumab var infeksjonsraten for alvorlige infeksjoner 0,02 per pasientår hos pasienter som fikk vedolizumab subkutan.

I kliniske studier med intravenøs og subkutan vedolizumab var infeksjonsraten hos pasienter behandlet med vedolizumab med BMI på 30 kg/m² eller mer, høyere enn hos dem som hadde en BMI under 30 kg/m².

I kliniske studier med intravenøs og subkutan vedolizumab var det en svakt høyere forekomst av alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med vedolizumab som tidligere var behandlet med TNF α -antagonist, sammenlignet med dem som ikke tidligere var behandlet med TNF α -antagonist.

Maligniteter

Resultater fra det kliniske programmet antyder ikke økt risiko for malignitet ved behandling med vedolizumab til nå. Antallet maligniteter var imidlertid få og langtidseksponeringen var begrenset. Langtidssikkerhet er under utredning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser på opptil 10 mg/kg (cirka 2,5 ganger anbefalt dose) har vært administrert intravenøst i kliniske studier. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett i kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG05.

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel. Det er et humanisert monoklonalt antistoff som binder spesifikt til $\alpha_4\beta_7$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha_4\beta_7$ hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mucosalt addressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærcelleadhesjonmolekyl-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T-lymfocytter til vev i mage-tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha_4\beta_1$ - og $\alpha_E\beta_7$ -integriner.

$\alpha_4\beta_7$ -integrin uttrykkes på en distinkt undergruppe av "memory" T-hjelpeceller som er karakteristisk for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Begge er kronisk inflammatorisk immunologisk medierte tilstander i magetarmkanalen. Vedolizumab reduserer gastrointestinal inflammasjon hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Hemming av interaksjonen mellom $\alpha_4\beta_7$ og MAdCAM-1 med vedolizumab forhindrer transmigrasjon av tarmsøkende "memory" T-hjelpeceller i tarm over vaskulært endotel inn i parenkymalt vev i ikke-humane primater, og induserer en reversibel 3-ganger økning av disse cellene i perifert blod. Den murine prekursoren til vedolizumab lindret gastrointestinal inflammasjon hos bomullstopptamariner med kolitt, en modell for ulcerøs kolitt.

Hos friske individer, pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, økte ikke vedolizumab nivåer av nøytrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjelpeceller og cytotoksiske T-lymfocytter, total "memory" T-hjelpeceller, monocytter og naturlige drepeceller i perifert blod, uten at det ble observert leukocytose.

Vedolizumab påvirket ikke immunovervåking og inflammasjon i sentralnervesystemet hos ikke-humane primater med eksperimentell autoimmun encefalomyelitt, en modell for multipel sklerose. Vedolizumab påvirket ikke immunrespons ved antigenbelastning av hud og muskel (se pkt. 4.4). Vedolizumab hemmet derimot immunrespons ved gastrointestinal antigenbelastning hos friske frivillige (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Under behandling med vedolizumab kan det bli dannet antistoffer mot vedolizumab, hovedsakelig av nøytraliserende type. Anti-vedolizumab-antistoffer er forbundet med økt clearance av vedolizumab og lavere forekomst av klinisk remisjon.

Farmakodynamiske effekter

I klinisk studier med intravenøs vedolizumab i doseområdet 0,2 til 10 mg/kg, ble det i pasienter observert > 95 % metning av $\alpha_4\beta_7$ -reseptorer på en undergruppe av sirkulerende lymfocytter involvert i immunovervåking i tarm.

Vedolizumab påvirket ikke transport av CD4⁺ og CD8⁺ inn i CNS, vist ved mangel på endring i CD4⁺/CD8⁺-forholdet i cerebrospinalvæske før og etter administrasjon av vedolizumab hos friske frivillige. Disse dataene er i overensstemmelse med undersøkelser i ikke-humane primater som ikke viste effekter på immunovervåking i CNS.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ulcerøs kolitt - vedolizumab til intravenøs administrasjon

Effekt og sikkerhet av intravenøs vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore ≥ 2) ble vist i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52 (GEMINI 1). Inkluderte pasienter hadde opplevd minst 1 sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonisten infliximab (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

Utredning av endepunktene i uke 6 ble gjort ved dobbeltblindet randomisering (3:2) av 374 pasienter til 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0 og uke 2. Primært endepunkt var andelen pasienter som opplevde klinisk respons (definert som reduksjon i total Mayo-score på ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra "baseline" med en ledsagende reduksjon i subscore av rektal blødning på ≥ 1 poeng eller subscore av absolutt rektal blødning på ≤ 1 poeng) ved uke 6. Tabell 2 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 2. Effekresultater uke 6 i GEMINI 1

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

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remisjon: total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng

[¶]Slimhinnetilheling: Mayo endoskopisk subscore på ≤ 1 poeng

Den fordelaktige effekten av vedolizumab på klinisk respons, remisjon og slimhinnetilheling ble observert både hos pasienter uten tidligere eksponering for TNF α -antagonister og hos pasienter der TNF α antagonistbehandling hadde sviktet.

I GEMINI 1 fikk 2 kohorter med pasienter vedolizumab uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 373 pasienter fra kohort 1 og 2, som var behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til 1 av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver 8. uke, 300 mg vedolizumab hver 4. uke eller placebo hver 4. uke. Fra uke 6 måtte pasienter som hadde fått klinisk respons og som fikk kortikosteroider begynne på et nedtrappingsregime av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen pasienter i klinisk remisjon ved uke 52. Tabell 3 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter.

Tabell 3. Effektrresultater uke 52 i GEMINI 1

Endepunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v.	Vedolizumab i.v.
		hver 8. uke n = 122	hver 4. Uke n = 125
Klinisk remisjon	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [†]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slimhinnetilheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remisjon [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppen inkluderer de individene som fikk vedolizumab ved uke 0 og uke 2, og som var randomiserte til få placebo fra uke 6 til 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[†]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons uke 6 og 52

[#]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon uke 6 og 52

^{*}Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra uke 6 og som hadde klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 72 for placebo, n = 70 for vedolizumab hver 8. uke og n = 73 for vedolizumab hver 4. uke

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. Cirka én tredjedel av pasientene hadde tidligere svikt i TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 37 % av de som fikk vedolizumab hver 8. uke, 35 % av de som fikk vedolizumab hver 4. uke og 5 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slimhinnetilheling (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remisjon (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroid-fri klinisk remisjon (23 %, 32 %, 4 %) ble sett i populasjonen behandlet med henholdsvis vedolizumab hver 8. uke, hver 4. uke og placebo, som tidligere hadde svikt i TNF α -antagonistbehandling.

Pasienter som ikke oppnådde respons ved uke 6 forble i studien og fikk vedolizumab hver 4. uke. Klinisk respons ved bruk av partiell Mayo-score ble oppnådd ved uke 10 og uke 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab (henholdsvis 32 % og 39 %) sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 15 % og 21 %).

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver 8. uke fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 25 % av pasientene ved uke 28 og uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 45 % av pasientene etter 28 uker og 36 % av pasientene etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble nytten av behandling med vedolizumab vist i inntil 196 uker, vurdert ved partiell Mayo-score, klinisk remisjon og klinisk respons.

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble undersøkt med ”Inflammatory Bowel Disease Questionnaire” (IBDQ), et sykdomsspesifikt undersøkelseskjema, og SF-36 og EQ-5D, som er generiske undersøkelseskjemaer. Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer for gruppen som fikk vedolizumab, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo ved uke 6 og 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, alle subskalaer av IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon), og alle subskalaer av SF-36 inkludert ”Physical Component Summary” (PCS) og ”Mental Component Summary” (MCS).

Ulcerøs kolitt - vedolizumab til subkutan administrasjon

Effekt og sikkerhet av subkutan vedolizumab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6 til 12 med endoskopisk subscore ≥ 2), ble demonstrert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie der man undersøkte effektendepunkter ved uke 52 (VISIBLE 1). I VISIBLE 1 hadde alle deltakere (n = 383) vært gjennom minst én sviktende konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (inkludert primære ikke-respondere). Samtidig bruk av stabile doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

Pasienter som oppnådde klinisk respons på åpen behandling med intravenøs vedolizumab ved uke 6, kunne randomiseres. For evaluering av endepunkter ved uke 52 ble 216 (56,4 %) pasienter randomisert og behandlet (dobbeltblindet, 2:1:1) i henhold til ett av de følgende regimene: subkutan vedolizumab 108 mg annenhver uke, intravenøs vedolizumab 300 mg hver 8. uke eller placebo.

Baseline pasientdemografi var den samme i vedolizumabgruppene og placebogruppen. Baseline Mayo-score var fra 9 til 12 (alvorlig ulcerøs kolitt) hos cirka 62 % og 6 til 8 (moderat ulcerøs kolitt) hos cirka 38 % av den totale studiepopulasjonen.

Det primære studieendepunktet klinisk remisjon ble definert som en total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng ved uke 52 hos pasienter som hadde oppnådd klinisk respons ved uke 6 av intravenøs induksjonsbehandling med vedolizumab. Klinisk respons ble definert som en reduksjon i total Mayo-score på ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra baseline med en ledsagende reduksjon i subscore for rektal blødning på ≥ 1 poeng eller en absolutt subscore for rektal blødning på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng.

Tabell 4 viser evaluerte resultater for primære og sekundære endepunkter.

Tabell 4. Effektresultater uke 52 i VISIBLE I

Endepunkt ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg annenhver uke n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg hver 8. uke n = 54	Estimat ^c for behandlings-forskj ell (95 % KI) Vedolizumab s.c. kontra placebo	P-verdi ^c
Klinisk remisjon ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Slimhinnetilheling ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Varig klinisk respons ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Varig klinisk remisjon ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Kortikosteroidfri remisjon ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aEndepunkter er presentert i den rekkefølgen som fast-sekvens-testing ble utført for kontroll av Type 1-feil ved 5 %.

^bPlacebogruppen omfatter de deltakerne som fikk intravenøs vedolizumab ved uke 0 og uke 2 og som ble randomisert til placebo fra uke 6 til og med uke 52.

^cEstimat for behandlingsforskjell og p-verdi for alle endepunkter er basert på Cochrane-Mantel-Haenszels metode

^dKlinisk remisjon: Total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng ved uke 52

^eSlimhinnetilheling: Mayo endoskopisk subscore på ≤ 1 poeng

^fVarig klinisk respons: Klinisk respons ved uke 6 og 52

^gVarig klinisk remisjon: Klinisk remisjon ved uke 6 og 52

^hKortikosteroidfri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved baseline, som hadde seponert kortikosteroidene og var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter som brukte 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-verdi $> 0,05$)

Primære og sekundære endepunkter ble analysert for undergrupper av pasienter som tidligere hadde gjennomgått sviktende behandling med TNF α -antagonist (37 %; n = 80), og pasienter som ikke hadde gjennomgått tidligere behandling med TNF α -antagonist (63 %; n = 136). Resultater for studiepasienter som ble behandlet med placebo og subkutan vedolizumab i disse undergruppene, er presentert i tabell 5.

Tabell 5. VISIBLE 1 Studieresultater ved uke 52 analysert etter respons på tidligere behandling med TNF α -antagonist

	Behandling én gang annenhver uke	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Tidligere sviktende behandling med TNFα-antagonist	n = 19	n = 39
Klinisk remisjon	5,3 %	33,3 %
Slimhinnetilheling	5,3 %	46,2 %
Varig klinisk respons	15,8 %	66,7 %
Varig klinisk remisjon	0 %	2,6 %
Kortikosteroidfri klinisk remisjon ^a	8,3 %	27,3 %
Ingen tidligere behandling med TNFα-antagonist	n = 37	n = 67
Klinisk remisjon	18,9 %	53,7 %
Slimhinnetilheling	29,7 %	62,7 %
Varig klinisk respons	35,1 %	62,7 %

	Behandling én gang annenhver uke	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Varig klinisk remisjon	8,1 %	22,4 %
Kortikosteroidfri klinisk remisjon ^b	8,3 %	30,4 %

^a Antall pasienter som tidligere hadde gjennomgått sviktende behandling med TNF α -antagonist og som brukte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 12 for placebo og n = 22 for subkutan vedolizumab

^b Antall pasienter som ikke hadde gjennomgått tidligere behandling med TNF α -antagonist, men som brukte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 12 for placebo og n = 23 for subkutan vedolizumab

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble vurdert ved bruk av Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), et sykdomsspesifikt verktøy, og EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, inkludert EQ 5D VAS), som er et generisk mål. Arbeidsevne ble vurdert ved bruk av Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-UC). Pasienter som ble behandlet med subkutan vedolizumab, opprettholdt forbedringer i score for IBDQ, EQ-5D og WPAI-UC ved uke 52 i høyere grad enn pasienter som fikk placebo.

Pasienter som fullførte VISIBLE 1, var kvalifisert for å delta i en pågående åpen forlengelsestudie der man undersøkte langsiktig sikkerhet og effekt av subkutan behandling med vedolizumab hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pasienter i VISIBLE 1 som ikke oppnådde klinisk respons ved uke 6, fikk en tredje dose vedolizumab på 300 mg ved intravenøs infusjon ved uke 6. Av pasientene som fikk en tredje dose vedolizumab på 300 mg intravenøs infusjon ved uke 6, oppnådde 79,7 % (114/143) klinisk respons ved uke 14. Pasienter som oppnådde klinisk respons ved uke 14, var kvalifisert for å delta i den åpne forlengelsesstudien og få subkutan vedolizumab 108 mg annenhver uke. Klinisk remisjon vurdert ut fra partiell Mayo-score (et standardisert mål som omfatter 3 av de 4 brukte underskalaene for total Mayo-score: avføringshyppighet, rektal blødning og legens totalvurdering) ble oppnådd hos 39,2 % (40/102) av disse pasientene ved uke 40 etter overgang til subkutan vedolizumab i den åpne forlengelsesstudien.

Pasienter som ble randomisert til gruppen som fikk intravenøs behandling med vedolizumab i VISIBLE 1, fikk vedolizumab 300 mg intravenøst ved uke 0, 2 og 6 og deretter hver 8. uke inntil uke 52. Ved uke 52 ble disse pasientene overført til den åpne forlengelsesstudien og fikk subkutan vedolizumab 108 mg annenhver uke. Klinisk remisjon vurdert ut fra partiell Mayo-score, var opprettholdt hos 77 % av pasientene ved uke 24 etter overgang til subkutan vedolizumab i den åpne forlengelsesstudien.

Crohns sykdom - vedolizumab til intravenøs administrasjon

Effekt og sikkerhet av intravenøs vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindeks for Crohns sykdom (CDAI) 220 til 450) ble undersøkt i 2 studier (GEMINI 2 og 3). Inkluderte pasienter hadde hatt minst énsviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt.

GEMINI 2 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effektendepunkter ved uke 6 og uke 52. Pasienter (n = 368) ble dobbeltblindet randomisert (3:2) til å få 2 doser på 300 mg vedolizumab eller placebo uke 0 og uke 2. De 2 primære endepunktene var andelen pasienter i klinisk remisjon (definert som CDAI \leq 150) ved uke 6 og andelen av pasienter som opplevde økt klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med \geq 100 fra "baseline") ved uke 6 (se tabell 6).

GEMINI 2 inneholdt 2 kohorter av pasienter som fikk vedolizumab ved uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 461 pasienter fra kohort 1 og 2, som ble behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk

respons (definert som en reduksjon i CDAI med ≥ 70 fra "baseline") ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til 1 av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver 8. uke, 300 mg vedolizumab hver 4. uke eller placebo hver 4. uke. Pasienter som viste klinisk respons etter 6 uker måtte begynne på nedtrapping av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 52 (se tabell 7).

GEMINI 3-studien var en annen randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effekten ved uke 6 og uke 10 både hos en undergruppe av pasienter definert som å ha opplevd minst 1 sviktende konvensjonell behandling samt sviktende behandling med TNF α -antagonist (inkludert primært ikke-responderende) i tillegg til hos den totale studiepopulasjonen.

Totalpopulasjonen inkluderte også pasienter med minst 1 sviktende konvensjonell behandling og som var TNF α -antagonist-naive. Pasienter (n = 416), inkludert cirka 75 % med sviktende behandling med TNF α -antagonist, ble dobbeltblindet randomisert (1:1) til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0, 2 og 6. Primært endepunkt var andel pasienter i klinisk remisjon ved uke 6 i undergruppen som hadde sviktende behandling med TNF α -antagonist. Som angitt i tabell 6, viser eksplorative analyser at klinisk betydningsfulle resultater ble observert, selv om ikke det primære endepunktet ble oppnådd.

Tabell 6. Effekresultater uke 6 og uke 10 i studiene GEMINI 2 og 3

Studie- endepunkt	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
TNF α -antagonist(er) sviktet	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
TNF α -antagonist(er) naive	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Endring i CRP fra baseline til uke 6, median (mikrog/ml)		
Totalt [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remisjon, uke 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Vedvarende klinisk remisjon ^{#¶}		
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)

Tabell 6. Effektrresultater uke 6 og uke 10 i studiene GEMINI 2 og 3

Studie- endepunkt	Placebo	Vedolizumab i.v.
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
TNF α -antagonist(er) sviktet [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
TNF α -antagonist(er) naive [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ikke statistisk signifikant[‡]Sekundært endepunkt skal ses på som eksplorativt ved forhåndsspesifisert statistisk prosedyre[§]ikke statistisk signifikant, de andre endepunktene ble derfor ikke statistisk undersøkt[¶]n = 157 for placebo og n = 158 for vedolizumab[#]Vedvarende klinisk remisjon: klinisk remisjon ved uke 6 og 10[^]Eksplorativt endepunkt**Tabell 7. Effektrresultater uke 52 i GEMINI 2**

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. hver 8. uke n = 154	Vedolizumab i.v. hver 4. uke n = 154
Klinisk remisjon	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Forbedret klinisk respons	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Vedvarende klinisk remisjon [¶]	14 %	21 %	16 %

*Placebogruppen inkluderte de pasientene som fikk vedolizumab uke 0 og 2, og som ble randomisert til å få placebo fra uke 6 til uke 52.

[†]p < 0,001[‡]p < 0,05[§] Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra og med uke 6 og som var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n = 82 for placebo, n = 82 for vedolizumab hver 8. uke og n = 80 for vedolizumab hver 4. uke[¶]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon \geq 80 % av studiebesøkene inkludert siste besøk (uke 52)

Det ble gjort eksplorative analyser av effektene av samtidig behandling med kortikosteroider og immunmodulatorer på induksjon av remisjon med vedolizumab. Kombinasjonsbehandling, især med kortikosteroider, syntes å være mer effektiv til å indusere remisjon ved Crohns sykdom enn vedolizumab alene eller gitt samtidig med immunmodulatorer, som viste en mindre forskjell fra placebo på remisjonsraten. Klinisk remisjonsrate i GEMINI 2 ved uke 6 var 10 % (forskjell fra placebo 2 %, 95 % KI, -6, 10) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 14 %, 95 % KI, -1, 29) administrert samtidig med kortikosteroider. I GEMINI 3 ved uke 6 og 10 var kliniske remisjonsrater henholdsvis 18 % (forskjell fra placebo 3 %, 95 % KI, -7, 13) og 22 % (forskjell fra placebo 8 %, 95 % KI, -3, 19) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 11 %, 95 % KI, 2, 20) og 35 % (forskjell fra placebo 23 %, 95 % KI, 12, 33) administrert samtidig med kortikosteroider. Disse effektene ble sett uavhengig av om immunmodulatorer ble gitt samtidig eller ikke.

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. I GEMINI 2 hadde cirka halvparten av pasientene hatt tidligere sviktende TNF α -antagonistbehandling. Klinisk remisjon ved uke 52 ble oppnådd blant disse pasientene av 28 % av de som fikk vedolizumab hver 8. uke, 27 % av de som fikk vedolizumab hver 4. uke og 13 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons ble oppnådd hos henholdsvis 29 %, 38 % 21 % og kortikosteroid-fri klinisk remisjon ble oppnådd hos henholdsvis 24 %, 16 %, 0 %.

Pasienter som ikke viste respons ved uke 6 i GEMINI 2 forble i studien og fikk vedolizumab hver 4. uke. Forbedret klinisk respons ble observert ved uke 10 og 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab, henholdsvis 16 % og 22 %, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, henholdsvis 7 % og 12 %. Det var ingen klinisk betydningsfull forskjell i klinisk remisjon mellom behandlingsgruppene på disse tidspunktene. Analyser ved uke 52 av klinisk remisjon hos pasienter som var ikke-responderende ved uke 6, men som oppnådde respons ved uke 10 eller 14 antyder at ikke-responderende pasienter med Crohns sykdom kan ha nytte av en dose vedolizumab ved uke 10.

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver 8. uke i GEMINI 2 fikk begynne i en åpen, forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 23 % ved uke 28 og 32 % ved uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver 4. uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 46 % etter 28 uker og 41 % etter 52 uker.

I denne åpne forlengelsesstudien ble klinisk remisjon og klinisk respons observert hos pasienter i opptil 196 uker.

Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer hos gruppene som fikk vedolizumab hver 4. uke og 8. uke i GEMINI 2, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo fra "baseline" til uke 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, total IBDQ og IBDQ-subskalaer av tarmsymptomer og systemisk funksjon.

Crohns sykdom - vedolizumab til subkutan administrasjon

Effekt og sikkerhet av subkutan vedolizumab for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig, aktiv Crohns sykdom (CDAI-score fra 220 til 450), ble demonstrert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie der man undersøkte effektendepunkter ved uke 52 (VISIBLE 2). I VISIBLE 2 hadde deltakerne (n = 644) vist utilstrekkelig respons, manglende respons eller intoleranse overfor én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonister (inkludert primære ikke-responderere). Samtidig bruk av stabile doser av orale aminosylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

Pasienter som oppnådde klinisk respons på åpen behandling med intravenøs vedolizumab ved uke 6, var kvalifisert for randomisering. For evaluering av endepunkter ved uke 52 ble 409 (64 %) pasienter randomisert og behandlet (dobbeltblindet, 2:1) med subkutan vedolizumab 108 mg (n = 275) eller subkutan placebo (n = 134) annenhver uke.

Baseline pasientdemografi var den samme i vedolizumabgruppene og placebogruppen. Baseline CDAI-score var > 330 (alvorlig Crohns sykdom) hos cirka 41 % og \leq 330 (moderat Crohns sykdom) hos cirka 59 % av den totale studiepopulasjonen.

Fra uke 6 måtte pasienter som hadde oppnådd klinisk respons (definert som \geq 70 poeng reduksjon i CDAI-score fra baseline) og som fikk kortikosteroider, starte på et regime for kortikosteroidnedtrapping. Primært endepunkt var andelen pasienter med klinisk remisjon (CDAI-score \leq 150) ved uke 52. Sekundære endepunkter var andelen pasienter med forbedret klinisk respons (\geq 100 poeng reduksjon i CDAI-score fra baseline) ved uke 52, andelen pasienter med kortikosteroidfri remisjon (pasienter som brukte orale kortikosteroider ved baseline, som hadde seponert kortikosteroidene og var i klinisk remisjon) ved uke 52, og andelen av TNF α -antagonist naive pasienter som hadde oppnådd klinisk remisjon (CDAI-score \leq 150) ved uke 52.

Tabell 8 viser evaluerte resultater for primære og sekundære endepunkter.

Tabell 8. Effekresultater ved uke 52 i VISIBLE 2

Endepunkt*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg annenhver uke n = 275	Estimat [‡] for behandlingsforskjell (95 % KI) Vedolizumab s.c. kontra placebo	P-verdi [‡]
Klinisk remisjon [§]	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 remisjon**	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Klinisk remisjon hos TNF α -antagonist naive pasienter ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*Endepunkter er presentert i den rekkefølgen som fast-sekvens-testing ble utført for kontroll av Type 1-feil ved 5 %.

[†]Placebo-gruppen omfatter de deltakerne som fikk intravenøs vedolizumab ved uke 0 og uke 2 og som ble randomisert til placebo fra uke 6 til og med uke 52.

[‡]Estimat for behandlingsforskjell og p-verdi for alle endepunkter er basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode

[§]Klinisk remisjon: CDAI-score \leq 150 ved uke 52

[#]Forbedret klinisk respons: \geq 100 poeng reduksjon i CDAI-score fra baseline (uke 0), ved uke 52

**Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved baseline, som hadde seponert kortikosteroidene og var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter som brukte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 44 for placebo og n = 95 for subkutan vedolizumab.

^{††} Klinisk remisjon (CDAI-score \leq 150, ved uke 52) hos TNF α -antagonist naive pasienter (n = 63 for placebo; n = 107 for subkutan vedolizumab)

^{‡‡} nominell p-verdi

NS = ikke-signifikant (2-halet p-verdi > 0,05)

Primære og sekundære endepunkter ble analysert i undergrupper av pasienter som ikke hadde gjennomgått tidligere behandling med TNF α -antagonist (42 %; n = 170), pasienter som tidligere hadde gjennomgått sviktende behandling med TNF α -antagonist (51 %; n = 210), og pasienter som tidligere hadde gjennomgått behandling med TNF α -antagonist uten å oppleve behandlingssvikt (7 %; n = 29). Resultater for studiepasienter som ble behandlet med placebo og subkutan vedolizumab i disse undergruppene, er presentert i tabell 9 og 10.

Tabell 9. Effekresultater ved uke 52 for TNF α -antagonist naive pasienter i VISIBLE 2

Endepunkt	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg annenhver uke n = 107	Behandlingsforskjell (95 % KI) Vedolizumab s.c. kontra placebo
Klinisk remisjon	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6, 20,3)
Forbedret klinisk respons	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6, 20,3)
Kortikosteroidfri remisjon**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2, 46,8)

** Antall pasienter som ikke hadde gjennomgått tidligere behandling med TNF α -antagonist, men som brukte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 22 for placebo og n = 39 for subkutan vedolizumab

Tabell 10. Effekteresultater ved uke 52 for pasienter som opplevde sviktende TNF α -antagonist-behandling i VISIBLE 2

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

** Antall pasienter som tidligere hadde gjennomgått sviktende behandling med TNF α -antagonist og som brukte orale kortikosteroider ved baseline, var n = 20 for placebo og n = 52 for subkutan vedolizumab

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble vurdert ved bruk av Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), et sykdomsspesifikt verktøy, og EQ-5D (inkludert EQ 5D VAS), som er et generisk mål. Arbeidsevne ble vurdert ved bruk av WPAI-CD. Pasienter som ble behandlet med subkutan vedolizumab, opprettholdt forbedringer i score for IBDQ, EQ-5D og WPAI-CD ved uke 52 i høyere grad enn pasienter som fikk placebo.

Pasienter som fullførte VISIBLE 2, var kvalifisert for å delta i en pågående, åpen forlengelsestudie der man undersøkte langsiktig sikkerhet og effekt av subkutan behandling med vedolizumab hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vedolizumab i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vedolizumab ved enkeltdosering og gjentatt dosering er undersøkt hos friske individer og hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Absorpsjon

Hos pasienter som fikk 300 mg intravenøs vedolizumab som en intravenøs infusjon over 30 minutter ved uke 0 og 2, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved uke 6 lik 27,9 mikrogram/ml (SD \pm 15,51) hos pasienter med ulcerøs kolitt og 26,8 mikrogram/ml (SD \pm 17,45) hos pasienter med Crohns sykdom. I studier med intravenøs vedolizumab fikk pasienter 300 mg intravenøs vedolizumab hver 8. eller 4. uke, med start uke 6. Hos pasienter med ulcerøs kolitt var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady state henholdsvis 11,2 mikrogram/ml (SD \pm 7,24) og 38,3 mikrogram/ml (SD \pm 24,43). Hos pasienter med Crohns sykdom var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady state henholdsvis 13,0 mikrogram/ml (SD \pm 9,08) og 34,8 mikrogram/ml (SD \pm 22,55).

I studier av pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom som fikk subkutan vedolizumab fra uke 6, fikk pasientene 108 mg subkutan vedolizumab annenhver uke. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady state var 35,8 mikrogram/ml (SD \pm 15,2) hos pasienter med ulcerøs kolitt og 31,4 mikrogram/ml (SD \pm 14,7) hos pasienter med Crohns sykdom. Biotilgjengeligheten til vedolizumab etter en subkutan enkeltdose på 108 mg, sammenlignet med en intravenøs enkeltdose, var omtrent 75 %. Median tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) var 7 dager (intervall: 3 til 14 dager), og gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) var 15,4 mikrogram/ml (SD \pm 3,2).

Distribusjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at distribusjonsvolumet til vedolizumab er cirka 5 liter. Plasmaproteinbinding av vedolizumab er ikke undersøkt. Vedolizumab er et terapeutisk monoklonalt antistoff og forventes ikke å binde seg til plasmaproteiner.

Vedolizumab passerer ikke blod-hjernebarrieren etter intravenøs administrasjon. 450 mg vedolizumab administrisert intravenøst ble ikke observert i cerebrospinalvæsken hos friske frivillige.

Eliminasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser som er basert på intravenøse og subkutane data, antyder at clearance til vedolizumab er cirka 0,162 l/dag (via lineær eliminasjonsvei) og at serumhalveringstiden er 26 dager. Eksakt eliminasjonsvei til vedolizumab er ikke kjent. Populasjonsfarmakokinetiske analyser antyder at selv om lav albumin, høyere kroppsvekt og tidligere behandling med anti-TNF-legemidler kan øke clearance av vedolizumab, anses størrelsen på disse effektene ikke klinisk relevante.

Linearitet

Vedolizumab utviser lineær farmakokinetikk ved serumkonsentrasjoner høyere enn 1 mikrogram/ml.

Spesielle populasjoner

Alder påvirker ikke clearance av vedolizumab hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser. Det er ikke gjennomført noen formelle studier for å undersøke farmakokinetikken til vedolizumab ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Langtids dyrestudier med vedolizumab for å undersøke karsinogent potensiale er ikke gjennomført, fordi farmakologiske responsmodeller for monoklonale antistoffer ikke finnes. Hos en farmakologisk responderende art (cynomolgusaper), var det ingen tegn til cellulær hyperplasi eller systemisk immunomodulering som potensielt kan forbindes med onkogenese i 13- og 26-ukers toksisitetsstudier. Det ble videre ikke funnet noen effekter av vedolizumab på proliferasjonsrate eller cytotoxiskitet på humane tumorceller som uttrykker $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det er ikke utført spesifikke fertilitetsstudier med vedolizumab hos dyr. Det kan ikke trekkes noen definitive konklusjoner med hensyn til reproduksjonsorganer hos hanner ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusape. Gitt manglende binding av vedolizumab til mannlig reproduksjonsvev hos aper og mennesker, og den intakte fertiliteten observert hos β_7 -integrin "knock-out" hannmus, forventes det ikke at vedolizumab påvirker mannlig fertilitet.

Administrasjon av vedolizumab til gravide cynomolgusaper under det meste av graviditetsperioden gav ingen tegn på fosterskadelige effekter, eller effekter på prenatal eller postnatal utvikling hos nyfødte opptil 6 måneder. Lave nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab ble oppdaget på dag 28 etter fødsel i melk hos 3 av 11 cynomolgusaper behandlet med 100 mg/kg vedolizumab dosert hver andre uke og ikke hos noen dyr som fikk 10 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitratdihydrat
L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
L-argininhydroklorid
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke foreligger studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C- 8 °C). Oppbevar de ferdigfylte sprøytene eller ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

Om nødvendig kan en enkelt ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn oppbevares utenfor kjøleskap beskyttet mot lys og ved romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 7 dager. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal ikke brukes dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning i 1 ml sprøyte (glass type I) med en fast, 27 gauge, tynnvegget nål på 1,27 cm. Sprøyten har en nålehette i gummi med plastdeksel, og gummikork.
Den ferdigfylte sprøyten for subkutan administrasjon av vedolizumab er et doseringssystem for manuell injeksjon av en enkeltdose legemiddel og er til engangsbruk. Hver ferdigfylte sprøyte er utstyrt med en sikkerhetsanordning som ved aktivering løses ut og låser nålen i nålebeskyttelsen når injeksjonen er fullført.

Pakninger med 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter og flerpakninger med 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte sprøyter.

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn med en 1 ml sprøyte (glass type I) som har en fast, 27 gauge, tynnvegget nål på 1,27 cm. Sprøyten har en nålehette i gummi med plastdeksel, og har gummikork.
Den ferdigfylte pennen for subkutan administrasjon av vedolizumab er et doseringssystem for mekanisk injeksjon av en enkeltdose legemiddel og er til engangsbruk. Hver ferdigfylte penn er utstyrt med en automatisk nålebeskyttelse som løses ut og dekker nålen straks pennen fjernes fra injeksjonsstedet.

Pakninger med 1 eller 2 ferdigfylte penner og flerpakninger med 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for administrasjon

Etter at den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen er tatt ut av kjøleskapet, skal den nå romtemperatur (vent 30 minutter) før injeksjon.

Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal ikke utsettes for direkte sollys.

Skal ikke fryses. Skal ikke brukes dersom den har vært frosset.

Før administrasjon må oppløsningen sjekkes visuelt med tanke på partikler og misfarging. Oppløsningen skal være fargeløs til gul. Den ferdigfylte sprøyten eller ferdigfylte pennen skal ikke brukes dersom oppløsningen inneholder partikler eller er misfarget.

Hver ferdigfylte sprøyte eller ferdigfylte penn er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/14/923/002: 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/14/923/003: 2 ferdigfylte sprøyter
EU/1/14/923/004 Flerpakning: 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte sprøyter

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/14/923/005: 1 ferdigfylt penn
EU/1/14/923/006: 2 ferdigfylte penner
EU/1/14/923/007 Flerpakning: 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte penner

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2014
Dato for siste fornyelse: 12. desember 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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 til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (300 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 60 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sakkarose, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT (300 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vedolizumab

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**ESKE (MED BLUE BOX) – FERDIGFYLT SPRØYTE (108 mg)
(GJELDER IKKE FLERPAKNINGER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte
2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE TIL FLERPAKNING (MED BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 FERDIGFYLTE SPRØYTER)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/004 (6x1 ferdigfylte sprøyter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERESKE I FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX) – FERDIGFYLTE SPRØYTER (108 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte

Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/004 (6x1 ferdigfylt sprøyte)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
DEKKPAPIR (FERDIGFYLT SPRØYTE) (108 mg)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vedolizumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til engangsbruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SPRØYTEETIKETT (108 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske
vedolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,68 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**ESKE (MED BLUE BOX) – FERDIGFYLT PENN (108 mg)
(GJELDER IKKE FLERPAKNINGER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt penn
2 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTTERESKE TIL FLERPAKNING (MED BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 FERDIGFYLTE PENNER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 6 (6 pakninger med 1) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/007 (6x1 ferdigfylte penner)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
INNERESKE I FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX) – FERDIGFYLT PENN (108 mg)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
vedolizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 108 mg vedolizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt penn

Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/923/007 (6x1 ferdigfylt penn)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Entyvio 108 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
DEKKPAPIR (FERDIGFYLT PENN) (108 mg)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
vedolizumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S (som Takeda-logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kun til engangsbruk.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PENNEETIKETT (108 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske
vedolizumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,68 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Entyvio 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vedolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entyvio
3. Hvordan Entyvio vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entyvio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot

Hva Entyvio er

Entyvio inneholder virkestoffet vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske legemidler som kalles monoklonale antistoffer (mab-er).

Hvordan Entyvio virker

Entyvio virker ved å blokkere et protein på overflaten av hvite blodceller som forårsaker betennelse ved ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og pouchitt. Dette reduserer betennelsen.

Hva Entyvio brukes til

Entyvio brukes til behandling av tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt
- moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom
- moderat til alvorlig aktiv kronisk pouchitt

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en sykdom som forårsaker betennelse i tykktarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en sykdom som forårsaker betennelse i fordøyelsessystemet. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Pouchitt

Pouchitt er en sykdom som forårsaker betennelse i hinnen i posen som ble laget under operasjon for å behandle ulcerøs kolitt. Hvis du har pouchitt, kan det hende du først får antibiotika. Hvis du ikke reagerer godt nok på antibiotika, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Entyvio

Bruk ikke Entyvio

- dersom du er allergisk overfor vedolizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv alvorlig infeksjon - som TB (tuberkulose), blodforgiftning, alvorlig diaré og oppkast (magesarmkatarr), infeksjon i nervesystemet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt Entyvio.

Informér lege eller sykepleier øyeblikkelig før du får dette legemidlet, under behandling og mellom doser hvis:

- du opplever uskarpt syn, synstap eller dobbeltsyn, talevansker, svakhet i armer eller ben, forandringer i måten du går på eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt følelse eller følelsesløshet, hukommelsessvikt eller forvirring. Dette kan være symptomer på en **alvorlig og potensielt livstruende tilstand i hjernen** kjent som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- du har en **infeksjon**, eller tror du har en infeksjon – tegnene omfatter frysninger, skjelvninger, vedvarende hoste eller høy feber. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og muligens også livstruende hvis de ikke behandles.
- du opplever tegn på **en allergisk reaksjon eller andre reaksjoner på infusjonen** som tung pust, pusteproblemer, elveblest, kløe, hevelse eller svimmelhet. Dette kan forekomme i løpet av eller etter infusjonen. For mer detaljert informasjon, se infusjons- og allergiske reaksjoner i avsnitt 4.
- du skal få **vaksiner**, eller nylig har fått en vaksine. Entyvio kan påvirke måten du reagerer på vaksinen.
- du har kreft, informer legen din. Legen din vil avgjøre om du fortsatt kan få Entyvio.
- du ikke føler deg bedre, da det kan ta inntil 14 uker før vedolizumab virker hos noen pasienter med svært aktiv Crohns sykdom

Barn og ungdom

Entyvio anbefales ikke til barn og ungdom (under 18 år) på grunn av utilstrekkelig informasjon om bruk av dette legemidlet hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Entyvio

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Entyvio skal ikke gis sammen med andre biologiske legemidler som påvirker immunsystemet ditt siden effekten av dette ikke er kjent.

Informér legen din hvis du tidligere har fått:

- natalizumab (et legemiddel mot multippel sklerose) eller
- rituksimab (et legemiddel mot visse typer kreft og leddgikt, dvs. revmatoid artritt).

Legen din vil avgjøre om du kan få Entyvio.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Effekten av Entyvio hos gravide kvinner er ikke kjent. Dette legemidlet anbefales derfor ikke under graviditet. Du og legen din bør avgjøre om nytten for deg klart overgår den potensielle risikoen for deg og barnet ditt.

Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å unngå å bli gravid mens du bruker Entyvio. Du bør bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4,5 måneder etter siste behandling.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Entyvio går over i morsmelk. Det finnes ikke nok informasjon om hvilken effekt dette kan ha på babyen din og på melkeproduksjonen. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg, må det tas en beslutning om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med Entyvio skal avsluttes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har en liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Et lite antall pasienter har opplevd svimmelhet etter å ha fått Entyvio. Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Entyvio blir gitt

Hvor mye Entyvio du vil få

Behandling med Entyvio er lik for ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og pouchitt.

Den anbefalte dosen er 300 mg Entyvio gitt som følger (se tabell under):

Behandlingsnummer (infusjon)	Behandlingstidspunkt (infusjon)
Behandling 1	Uke 0
Behandling 2	2 uker etter behandling 1
Behandling 3	6 uker etter behandling 1
Videre behandling	Hver 8. uke

Legen din kan vurdere å endre dette behandlingsregimet avhengig av hvor godt Entyvio virker for deg.

- Infusjonen vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier via drypp i en vene i armen din (intravenøs infusjon) i løpet av cirka 30 minutter.
- Ved de to første infusjonene vil lege eller sykepleier nøye overvåke deg under infusjonen og i cirka 2 timer etter at infusjonen er avsluttet. For alle etterfølgende infusjoner (etter de 2 første), vil du bli overvåket under infusjonen og i cirka 1 time etter avsluttet infusjon.

Dersom du har glemt eller går glipp av en infusjon med Entyvio

Dersom du glemmer eller går glipp av en avtale om å få infusjon, skaff en ny avtale så fort som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Entyvio

Du skal ikke avbryte behandling med Entyvio uten å snakke med legen din først.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér lege **øyeblikkelig** hvis du opplever noe av følgende:

- allergiske reaksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) - tegnene kan omfatte: pipende pust eller pustevisker, elveblest, kløe i huden, hevelse, føle seg syk, smerte på infusjonsstedet, rødhet i huden
- infeksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) - tegnene kan omfatte: frysninger eller skjelving, høy feber eller utslett

Andre bivirkninger

Informér lege **så fort som mulig** hvis du opplever noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- forkjølelse
- leddsmerter
- hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse
- infeksjon i tykktarmen på grunn av Clostridium difficile-bakterien
- feber
- infeksjon i brystet
- tretthet
- hoste
- influensa
- ryggsmarter
- smerter i halsen
- bihulebetennelse
- kløe
- utslett og rødhet
- smerter i armer og ben
- muskelkramper
- muskelsvakheter
- halsinfeksjon
- magesyke
- analinfeksjon
- analsår
- hard avføring
- oppblåst mage
- tarmgass
- høyt blodtrykk
- prikking i huden
- halsbrann
- hemoroider
- nesetetthet
- eksem
- nattsvette
- akne (kviser)
- endetarmsblødning
- brystubehag
- helvetesild (herpes zoster)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- rødhet og ømhet i hårfolliklene
- soppinfeksjon i munn og svelg
- vaginal infeksjon
- tåkesyn (tap av synsskarphet)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake pusteproblemer, opphovning, raske hjerteslag, svetting, blodtrykkesfall, svimmelhet, bevisstløshet og kollaps (anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (interstitiell lungesykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Entyvio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Entyvio blir gitt av lege eller sykepleier og pasienter skal ikke behøve å oppbevare og håndtere Entyvio.

Entyvio er kun til engangsbruk.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Oppbevar hetteglasset i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituerte og fortynnede oppløsninger: Brukes umiddelbart. Hvis ikke det er mulig, kan rekonstituert oppløsning i hetteglass oppbevares i opptil 8 timer ved 2 °C -8 °C. Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske kan oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur, ikke over 25 °C, eller i opptil 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C); eller i opptil 12 timer ved romtemperatur og i kjøleskap (2 °C – 8 °C) opptil totalt 24 timer. En 24-timers periode kan omfatte opptil 8 timer ved 2 °C-8 °C for rekonstituert oppløsning i hetteglasset og opptil 12 timer ved 20 °C-25 °C for fortynnet oppløsning i infusjonspose, men infusjonsposen må oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C) i resten av 24-timersperioden. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen.

Skal ikke fryses.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken eller misfarging (oppløsningen skal være klar eller lysreflekterende, fargeløs til lysegul) før administrasjon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entyvio

- **Virkestoff** er vedolizumab. Hvert hetteglass inneholder 300 mg vedolizumab.
- **Andre innholdsstoffer** er L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininmonohydroklorid, sakkarose og polysorbat 80.

Hvordan Entyvio ser ut og innholdet i pakningen

- Entyvio er et hvitt til off-white pulver til konsentrat til infusjonsvæske som kommer i hetteglass med gummipropp og plasthette.
- Hver eske med Entyvio inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 21 419070
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig i et format som er egnet for blinde eller svaksynte. Kontakt den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instruksjoner for rekonstituering og infusjon

1. Bruk aseptisk teknikk ved klargjøring av Entyvio oppløsning til intravenøs infusjon.
2. Fjern flip-off hetten fra hetteglasset og tørk av med spritserviett. Rekonstituer vedolizumab med 4,8 ml vann til injeksjonsvæsker ved romtemperatur (20 °C-25 °C), ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
3. Før nålen inn i hetteglasset gjennom sentrum av gummiproppen og rett væskestrømmen mot veggen av hetteglasset for å unngå for mye skumdannelse.
4. Roter hetteglasset forsiktig i minst 15 sekunder. Ikke ryst kraftig eller vend opp ned.
5. La hetteglasset stå i opptil 20 minutter ved romtemperatur (20 °C-25 °C), for å rekonstituere og for at skum skal legge seg. Hetteglasset kan roteres og inspiseres for oppløsning i løpet av denne tiden. Hvis det ikke er fullstendig oppløst etter 20 minutter, vent ytterligere 10 minutter for oppløsning.
6. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før fortykning. Oppløsningen skal være klar eller opaliserende, fargeløs til lys gul og uten synlige partikler. Rekonstituert oppløsning med ukarakteristisk farge eller som inneholder partikler skal ikke administreres.
7. Når alt er oppløst, skal hetteglasset vendes forsiktig opp og ned 3 ganger.
8. Trekk umiddelbart ut 5 ml (300 mg) av rekonstituert Entyvio ved å bruke en sprøyte med nål (21-25 gauge).
9. Tilsett 5 ml (300 mg) rekonstituert Entyvio til 250 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske og bland forsiktig infusjonsposen (5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske trenger ikke å trekkes ut av infusjonsposen før Entyvio settes til). Ikke tilsett andre legemidler til den klargjorte infusjonsløsningen eller det intravenøse infusjonssettet. Administrer infusjonsoppløsningen over 30 minutter.

Etter rekonstituering bør infusjonsoppløsningen brukes så fort som mulig.

	Oppbevaringsbetingelser	
	Kjøleskap 2 °C – 8 °C	20 °C – 25 °C
Rekonstituert oppløsning i hetteglasset	8 timer	Skal ikke oppbevares ¹
Fortynnet oppløsning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske	24 timer ^{2,3}	12 timer ²

¹ Opptil 30 minutter er tillatt for rekonstituering

² Oppbevaringstiden forutsetter at den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart blir fortynnet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, og kun oppbevares i infusjonsposen. En hver tid den rekonstituerte oppløsningen oppbevares i hetteglasset, skal trekkes fra oppbevaringstiden oppløsningen kan oppbevares i infusjonsposen.

³ Denne oppbevaringstiden kan omfatte opptil 12 timer ved 20 °C-25 °C.

Skal ikke fryses. Ubrukte rester av den rekonstituerte oppløsningen eller infusjonsoppløsningen skal ikke oppbevares til gjenbruk.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte vedolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entyvio
3. Hvordan du bruker Entyvio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entyvio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot

Hva Entyvio er

Entyvio inneholder virkestoffet vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske legemidler som kalles monoklonale antistoffer (mab-er).

Hvordan Entyvio virker

Entyvio virker ved å blokkere et protein på overflaten av hvite blodceller som forårsaker betennelse ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Dette reduserer betennelsen.

Hva Entyvio brukes til

Entyvio brukes til behandling av tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt
- moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en sykdom som forårsaker betennelse i tykktarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en sykdom som forårsaker betennelse i fordøyelsessystemet. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Entyvio

Bruk ikke Entyvio

- dersom du er allergisk overfor vedolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv alvorlig infeksjon – som TB (tuberkulose), blodforgiftning, alvorlig diaré og oppkast (magetarmkatarr), infeksjon i nervesystemet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Entyvio.

Informér lege, apotek eller sykepleier øyeblikkelig før du bruker dette legemidlet, under behandling og mellom doser:

- hvis du opplever uskarpt syn, synstap eller dobbeltsyn, talevansker, svakhet i armer eller ben, forandringer i måten du går på eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt følelse eller følelseløshet, hukommelsessvikt eller forvirring. Dette kan være symptomer på en **alvorlig og potensielt livstruende tilstand i hjernen** kjent som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- hvis du har en **infeksjon**, eller tror du har en infeksjon – tegnene omfatter frysninger, skjelvinger, vedvarende hoste eller høy feber. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og muligens også livstruende hvis de ikke behandles.
- hvis du opplever tegn på **en allergisk reaksjon** som tung pust, pusteproblemer, elveblest, kløe, hevelse eller svimmelhet. For mer detaljert informasjon, se allergiske reaksjoner i avsnitt 4.
- hvis du skal få **vaksiner**, eller nylig har fått en vaksine. Entyvio kan påvirke måten du reagerer på vaksinen.
- hvis du har kreft, informer legen din. Legen din vil avgjøre om du fortsatt kan få Entyvio.
- hvis du ikke føler deg bedre, da det kan ta inntil 14 uker før vedolizumab virker hos noen pasienter med svært aktiv Crohns sykdom

Barn og ungdom

Entyvio anbefales ikke til barn og ungdom (under 18 år) på grunn av utilstrekkelig informasjon om bruk av dette legemidlet hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Entyvio

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Entyvio skal ikke gis sammen med andre biologiske legemidler som påvirker immunsystemet ditt siden effekten av dette ikke er kjent.

Informér legen din hvis du tidligere har fått:

- natalizumab (et legemiddel mot multippel sklerose) eller
- rituksimab (et legemiddel mot visse typer kreft og leddgikt, dvs. revmatoid artritt)

Legen din vil avgjøre om du kan få Entyvio.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Effekten av Entyvio hos gravide kvinner er ikke kjent. Dette legemidlet anbefales derfor ikke under graviditet. Du og legen din bør avgjøre om nytten for deg klart overgår den potensielle risikoen for deg og barnet ditt.

Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å unngå å bli gravid mens du bruker Entyvio. Du bør bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4,5 måneder etter siste behandling.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Entyvio går over i morsmelk. Det finnes ikke nok informasjon om hvilken effekt dette kan ha på babyen din og på melkeproduksjonen. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg, må det tas en beslutning om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med Entyvio skal avsluttes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har en liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Et lite antall pasienter har opplevd svimmelhet etter å ha fått Entyvio. Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Entyvio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du eller omsorgspersonen din vil få opplæring i hvordan man injiserer Entyvio under huden (subkutan).

Hvor mye Entyvio du vil få

Behandling med Entyvio er lik for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Den anbefalte dosen er 108 mg Entyvio administrert som subkutan injeksjon annenhver uke.

- I begynnelsen av behandlingen vil legen gi deg de første dosene med Entyvio via drypp i en vene i armen din (intravenøs infusjon) som varer i cirka 30 minutter.
- Etter minst 2 intravenøse infusjoner kan du begynne å få Entyvio som subkutan injeksjon. Den første subkutane injeksjonen blir gitt på tidspunktet for neste planlagte intravenøse infusjon og deretter annenhver uke.

Injisering av Entyvio

De subkutane injeksjonene kan settes av deg selv eller en omsorgsperson, etter at dere har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Det finnes instruksjoner på slutten av pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å sette eller går glipp av en injeksjon med Entyvio

Dersom du glemmer eller går glipp av en dose, skal neste dose injiseres så snart som mulig og deretter annenhver uke.

Dersom du avbryter behandling med Entyvio

Du skal ikke avbryte behandling med Entyvio uten å snakke med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér legen din **umiddelbart** dersom du merker noe av følgende:

- allergiske reaksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) – tegnene kan omfatte: pipende pust eller pustevansker, elveblest, kløe i huden, hevelse, føle seg syk, rødhet i huden

- infeksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) – tegnene kan omfatte: frysninger eller skjelving, høy feber eller utslett

Andre bivirkninger

Informér lege **så fort som mulig** hvis du opplever noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- forkjølelse
- leddsmerter
- hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse
- infeksjon i tykktarmen på grunn av Clostridium difficile-bakterien
- feber
- infeksjon i brystet
- tretthet
- hoste
- influensa
- ryggsmarter
- smerter i halsen
- bihulebetennelse
- kløe
- utslett og rødhet
- smerter i armer og ben
- muskeltremor
- muskelsvakheter
- halsinfeksjon
- magesyke
- analinfeksjon
- analsår
- hard avføring
- oppblåst mage
- tarmgass
- høyt blodtrykk
- prikking i huden
- halsbrann
- hemoroider
- nesetetthet
- eksem
- nattsvette
- akne (kviser)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe)
- helvetesild (herpes zoster)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- rødhet og ømhet i hårfolliklene
- soppinfeksjon i munn og svelg
- vaginal infeksjon
- tåkesyn (tap av synsskarphet)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake pusteproblemer, opphovning, raske hjerteslag, svetting, blodtrykkesfall, svimmelhet, bevisstløshet og kollaps (anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (interstitiell lungesykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Entyvio

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Entyvio er kun til engangsbruk.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Oppbevar de(n) ferdigfylte sprøyten(e) i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan én enkel ferdigfylt sprøyte oppbevares utenfor kjøleskap beskyttet mot lys og ved romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 7 dager. Sprøyten skal ikke brukes dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.
- Skal ikke fryses. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken eller misfarging (skal være fargeløs til gul) før administrasjon.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entyvio

- **Virkestoffet** er vedolizumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 108 mg vedolizumab.
- **Andre innholdsstoffer** er sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Entyvio ser ut og innholdet i pakningen

- Entyvio er en fargeløs til gul injeksjonsvæske som kommer i en ferdigfylt sprøyte av glass som har en nålesikring som ved aktivering løses ut og låser nålen i nålebeskyttelsen straks injeksjonen er fullført. Sprøyten har en nålehette i gummi med plastdeksel, og gummikork.
- Entyvio er tilgjengelig i esker som inneholder 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter, samt i flerpakning som inneholder 6 (6x1) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig i et format som er egnet for blinde eller svaksynte. Kontakt den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

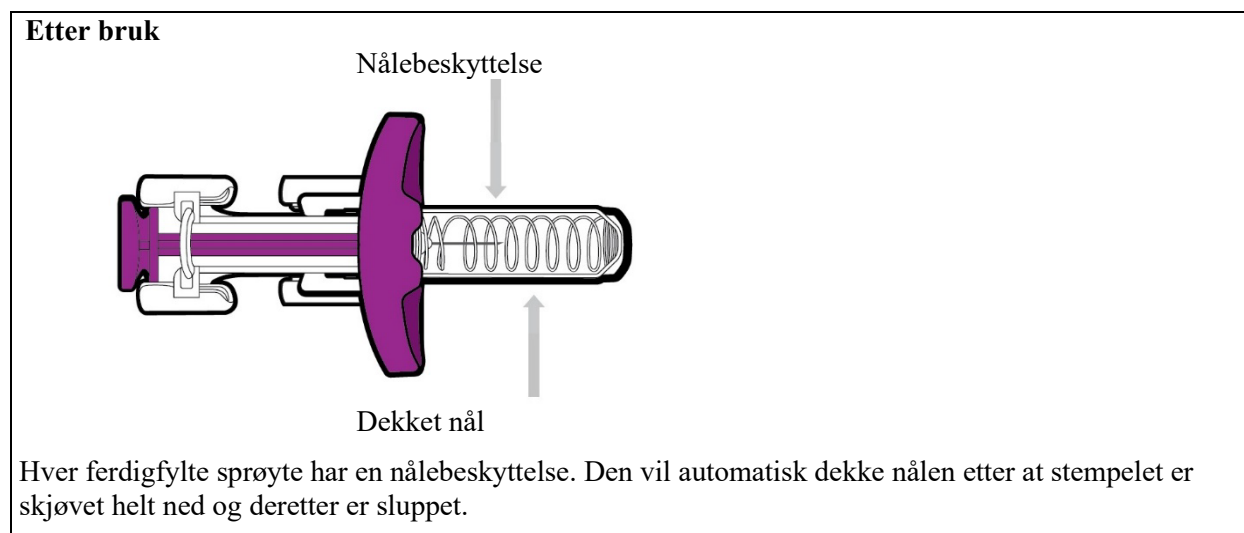
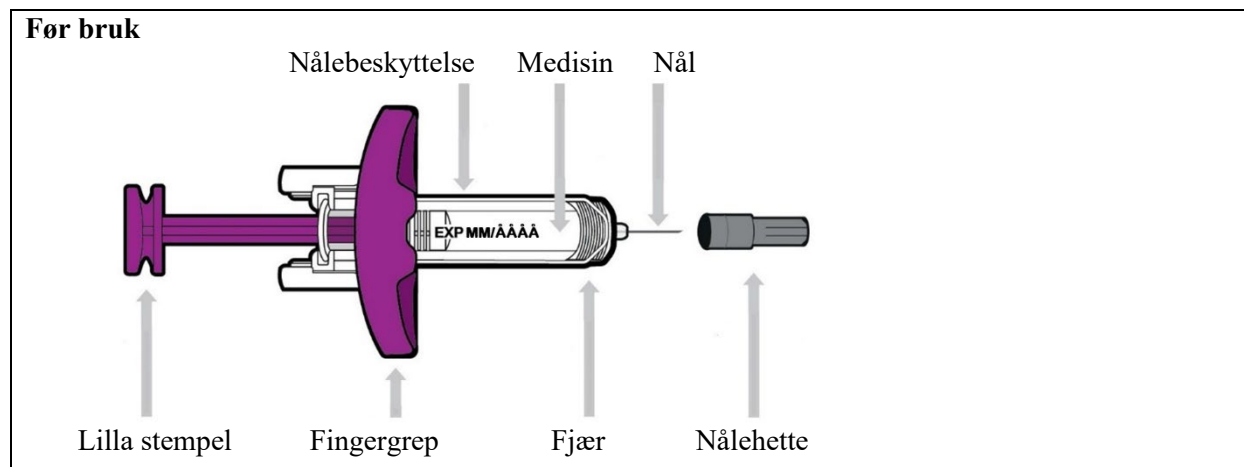
Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Bruksanvisning:

Les og følg disse instruksjonene før du setter injeksjonen. Før du bruker Entyvio ferdigfylt sprøyte for første gang, skal lege, sykepleier eller apotek vise deg hvordan du bruker den.

Entyvio ferdigfylt sprøyte med enkeltdose



1) Sett alt du trenger til injeksjonen på en ren og flat overflate

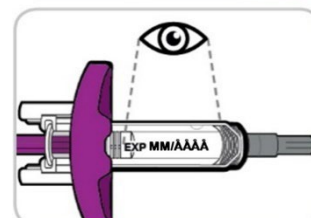
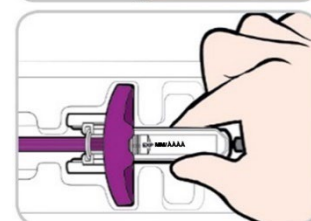
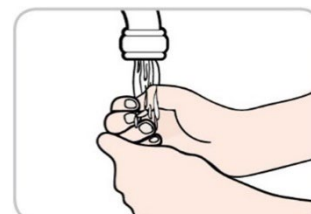
- Ta esken med 1 ferdigfylt sprøyte ut av kjøleskapet.
 - Hvis det er første gang du åpner esken, må du sjekke at esken er korrekt forseglet. **Bruk ikke** de(n) ferdigfylte sprøyte(n)e dersom noen av forseglingene på esken er brutt eller mangler.
 - Sjekk utløpsdatoen (EXP) på esken. **Bruk ikke** sprøyten dersom utløpsdatoen på esken er passert.
 - Ta ut én ferdigfylt sprøyte fra esken. Hvis det er flere ferdigfylte sprøyter igjen, må du la dem være igjen i esken og legge esken i kjøleskapet.
- Vent i **30 minutter** for at den ferdigfylte sprøyten skal nå romtemperatur.
 - Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** oppvarmes på noen annen måte.
 - Skal **ikke** utsettes for direkte sollys.
 - Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** tas ut fra brettet før du er klar til å sette injeksjonen.
- Du vil også trenge:
 - Sprittørk
 - Bomullspad eller kompress
 - Beholder for skarpe gjenstander

Vent 30 minutter



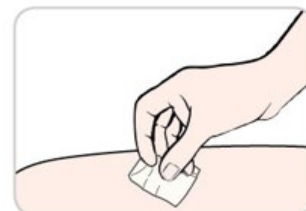
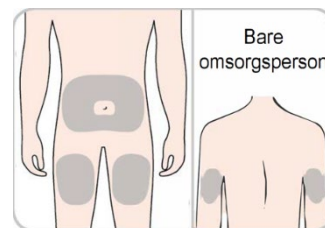
2) Åpne pakningen og sjekk den ferdigfylte sprøyten

- Vask hendene.
- Riv av papiret på brettet, og ta ut den ferdigfylte sprøyten ved å holde i sprøytesylinderen.
 - Det lille stempelet skal **ikke** berøres eller brukes til å ta ut sprøyten.
 - Nålehetten skal **ikke** fjernes før du er klar til å sette injeksjonen.
- Sjekk om den ferdigfylte sprøyten er skadet.
 - Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** brukes dersom den er skadet noe sted.
- Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten.
 - Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** brukes dersom utløpsdatoen er passert.
- Sjekk medisinen. Den skal være fargeløs til gul.
 - Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** brukes dersom medisinen er uklar eller inneholder partikler.
- Det kan hende du ser luftbobler i sprøyten. Det er normalt.
 - Du skal **ikke** prøve å fjerne luftbobler fra den ferdigfylte sprøyten.
 - Skal **ikke** ristes



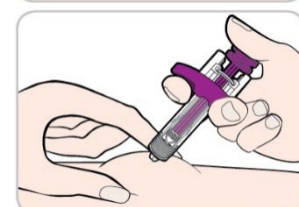
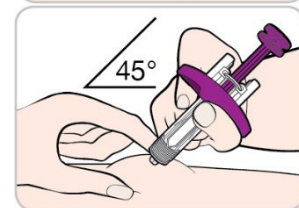
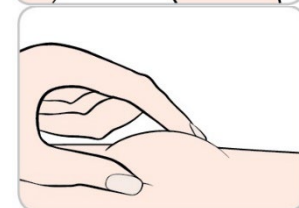
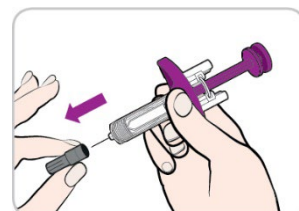
3) Forberedelse av injeksjonsstedet

- **Velg et injeksjonssted** på naken hud på 1 av følgende områder.
 - forsiden av lårene, eller
 - mageområdet (bukken), bortsett fra i et område 5 cm rundt navlen, eller
 - baksiden av overarmen (bare dersom en omsorgsperson setter injeksjonen).
- Bruk et nytt injeksjonssted eller et annet område innenfor samme injeksjonssted for hver injeksjon.
 - Skal **ikke** injiseres i føflekker, arr, blåmerker eller hud som er øm, hard, rød eller skadet.
- Tørk det valgte stedet med et sprittørk. La huden tørke.
 - **Ikke** berør dette området igjen før injisering.



4) Injiser Entyvio

- Trekk nålehetten rett av.
 - **Ikke** berør eller trekk opp det lilla stempelet.
 - Det kan hende du ser en dråpe væske på nålespissen. Det er normalt.
 - **Ikke** berør nålen og **ikke** sett nålehetten på nålen igjen.
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den.
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom nålen er bøyd eller brukket.
- Kast nålehetten.
- Hold den ferdigfylte sprøyten med 1 hånd, og klyp sammen huden rundt injeksjonsstedet med den andre hånden.
 - Hold tak i huden inntil injeksjonen er fullført.
- Før nålen helt inn i den sammenkløpede huden i cirka **45 graders** vinkel.
- **Skyv stempelet ned så langt det går** for å injisere all medisinen.
 - Fortsett å trykke på stempelet mens du trekker nålen ut av huden.
- **Fjern tommelen fra stempelet** slik at nålebeskyttelsen dekker nålen.
- Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. I så fall kan du presse på huden med en bomullspad eller litt kompress.



5) Kast brukt utstyr

- Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en nålesikker beholder, f.eks. en beholder for skarpe gjenstander, rett etter bruk.
 - Beholdere for skarpe gjenstander skal kastes i overensstemmelse med lokale krav.
- Resten av utstyret kan kastes sammen med husholdningsavfall.



Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn vedolizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Entyvio
3. Hvordan du bruker Entyvio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Entyvio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Entyvio er og hva det brukes mot

Hva Entyvio er

Entyvio inneholder virkestoffet vedolizumab. Vedolizumab tilhører en gruppe biologiske legemidler som kalles monoklonale antistoffer (mab-er).

Hvordan Entyvio virker

Entyvio virker ved å blokkere et protein på overflaten av hvite blodceller som forårsaker betennelse ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Dette reduserer betennelsen.

Hva Entyvio brukes til

Entyvio brukes til behandling av tegn og symptomer hos voksne med:

- moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt
- moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en sykdom som forårsaker betennelse i tykktarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en sykdom som forårsaker betennelse i fordøyelsessystemet. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok eller ikke tåler disse legemidlene, kan legen gi deg Entyvio for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Entyvio

Bruk ikke Entyvio

- dersom du er allergisk overfor vedolizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv alvorlig infeksjon - som TB (tuberkulose), blodforgiftning, alvorlig diaré og oppkast (magetarmkatarr), infeksjon i nervesystemet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Entyvio.

Informér lege, apotek eller sykepleier øyeblikkelig før du bruker dette legemidlet, under behandling og mellom doser:

- hvis du opplever uskarpt syn, synstap eller dobbeltsyn, talevansker, svakhet i armer eller ben, forandringer i måten du går på eller problemer med balansen, vedvarende nummenhet, nedsatt følelse eller følelseløshet, hukommelsessvikt eller forvirring. Dette kan være symptomer på en **alvorlig og potensielt livstruende tilstand i hjernen** kjent som progressiv multifokal leukoencefalopati (**PML**).
- hvis du har en **infeksjon**, eller tror du har en infeksjon – tegnene omfatter frysninger, skjelvinger, vedvarende hoste eller høy feber. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og muligens også livstruende hvis de ikke behandles.
- hvis du opplever tegn på **en allergisk reaksjon** som tung pust, pusteproblemer, elveblest, kløe, hevelse eller svimmelhet. For mer detaljert informasjon, se allergiske reaksjoner i avsnitt 4.
- hvis du skal få **vaksiner**, eller nylig har fått en vaksine. Entyvio kan påvirke måten du reagerer på vaksinen.
- hvis du har kreft, informer legen din. Legen din vil avgjøre om du fortsatt kan få Entyvio.
- hvis du ikke føler deg bedre, da det kan ta inntil 14 uker før vedolizumab virker hos noen pasienter med svært aktiv Crohns sykdom

Barn og ungdom

Entyvio anbefales ikke til barn og ungdom (under 18 år) på grunn av utilstrekkelig informasjon om bruk av dette legemidlet hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Entyvio

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Entyvio skal ikke gis sammen med andre biologiske legemidler som påvirker immunsystemet ditt siden effekten av dette ikke er kjent.

Informér legen din hvis du tidligere har fått:

- natalizumab (et legemiddel mot multipel sklerose) eller
- rituksimab (et legemiddel mot visse typer kreft og leddgikt, dvs. revmatoid artritt)

Legen din vil avgjøre om du kan få Entyvio.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Effekten av Entyvio hos gravide kvinner er ikke kjent. Dette legemidlet anbefales derfor ikke under graviditet. Du og legen din bør avgjøre om nytten for deg klart overgår den potensielle risikoen for deg og barnet ditt.

Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å unngå å bli gravid mens du bruker Entyvio. Du bør bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4,5 måneder etter siste behandling.

Amming

Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Entyvio går over i morsmelk. Det finnes ikke nok informasjon om hvilken effekt dette kan ha på babyen din og på melkeproduksjonen. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg, må det tas en beslutning om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med Entyvio skal avsluttes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har en liten effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Et lite antall pasienter har opplevd svimmelhet etter å ha fått Entyvio. Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Entyvio 108 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Entyvio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du eller omsorgspersonen din vil få opplæring i hvordan man injiserer Entyvio under huden (subkutan).

Hvor mye Entyvio du skal få

Behandling med Entyvio er lik for ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Den anbefalte dosen er 108 mg Entyvio administrert ved subkutan injeksjon annenhver uke.

- I begynnelsen av behandlingen vil legen gi deg de første dosene med Entyvio via drypp i en vene i armen din (intravenøs infusjon) som varer i cirka 30 minutter.
- Etter minst 2 intravenøse infusjoner kan du begynne å få Entyvio som en injeksjon subkutan injeksjon. Den første subkutane injeksjonen blir gitt på tidspunktet for neste planlagte intravenøse infusjon og deretter annenhver uke.

Injisering av Entyvio

De første injeksjonene kan settes av deg selv eller en omsorgsperson, etter at dere har fått opplæring i hvordan det skal gjøres. Det finnes instruksjoner på slutten av pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å sette eller går glipp av en injeksjon med Entyvio

Dersom du glemmer eller går glipp av en dose, skal neste dose injiseres så raskt som mulig og deretter annenhver uke.

Dersom du avbryter behandling med Entyvio

Du skal ikke avbryte behandling med Entyvio uten å snakke med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Informér legen din **umiddelbart** dersom du merker noe av følgende:

- allergiske reaksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) – tegnene kan omfatte: pipende pust eller pustevisker, elveblest, kløe i huden, hevelse, føle seg syk, rødhet i huden
- infeksjoner (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) – tegnene kan omfatte: frysninger eller skjelving, høy feber eller utslett

Andre bivirkninger

Informér lege **så fort som mulig** hvis du opplever noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- forkjølelse
- leddsmerter
- hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse
- infeksjon i tykktarmen på grunn av Clostridium difficile-bakterien
- feber
- infeksjon i brystet
- tretthet
- hoste
- influensa
- ryggsmarter
- smerter i halsen
- bihulebetennelse
- kløe
- utslett og rødhet
- smerter i armer og ben
- muskelkramper
- muskelsvakhet
- halsinfeksjon
- magesyke
- analinfeksjon
- analsår
- hard avføring
- oppblåst mage
- tarmgass
- høyt blodtrykk
- prikking i huden
- halsbrann
- hemoroider
- nesetetthet
- eksem
- nattsvette
- akne (kviser)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødhet eller kløe)
- helvetesild (herpes zoster)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- rødhet og ømhet i hårfolliklene
- soppinfeksjon i munn og svelg
- vaginal infeksjon
- tåkesyn (tap av synsskarphet)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake pusteproblemer, opphovning, raske hjerteslag, svetting, blodtrykkesfall, svimmelhet, bevisstløshet og kollaps (anafylaktisk reaksjon og anafylaktisk sjokk)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- lungesykdom som forårsaker kortpustethet (interstitiell lungesykdom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Entyvio

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Entyvio er kun til engangsbruk.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Oppbevar de(n) ferdigfylte pennen(e) i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Om nødvendig kan én enkelt ferdigfylt penn oppbevares utenfor kjøleskap i originalemballasjen beskyttet mot lys og ved romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 7 dager. Pennen skal ikke brukes dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 7 dager.
- Skal ikke fryses. Skal ikke utsettes for direkte sollys.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken eller misfarging (skal være fargeløs til gul) før administrasjon.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Entyvio

- **Virkestoffet** er vedolizumab. Hver ferdigfylt penn inneholder 108 mg vedolizumab.
- **Andre innholdsstoffer** er sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, L-argininhydroklorid, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Entyvio ser ut og innholdet i pakningen

- Entyvio er en fargeløs til gul injeksjonsvæske som kommer i en ferdigfylt penn av glass som er utstyrt med en automatisk nålebeskyttelse som løses ut og dekker nålen straks pennen er fjernet fra injeksjonsstedet.
- Entyvio er tilgjengelig i en eske som inneholder 1 eller 2 ferdigfylte penner, samt i flerpakning som inneholder eller 6 (6x1) ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 21 419070
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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig i et format som er egnet for blinde eller svaksynte. Kontakt den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

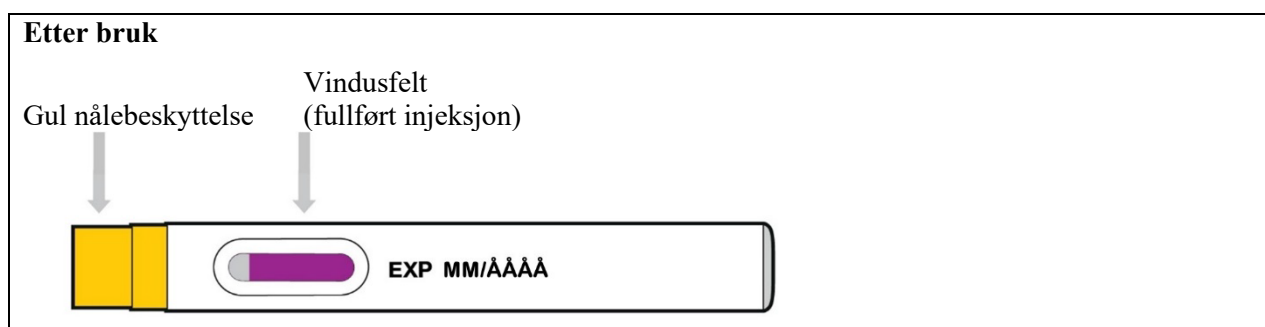
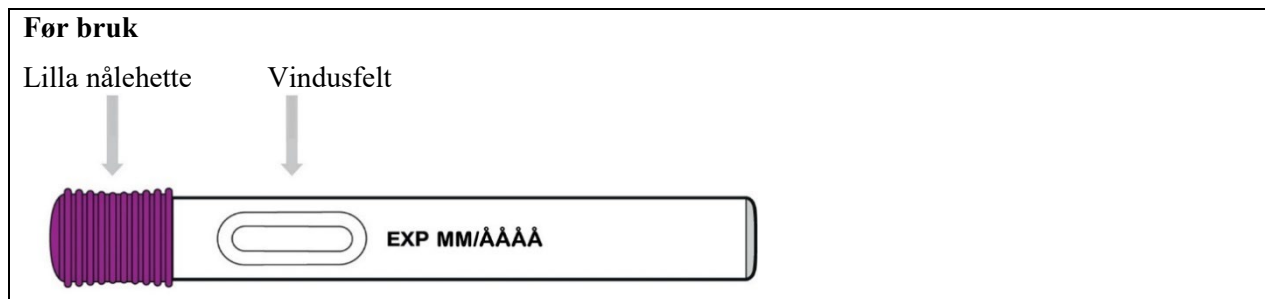
Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Bruksanvisning:

Les og følg disse instruksjonene før du setter injeksjonen. Før du bruker Entyvio ferdigfylt penn for første gang, skal legen, sykepleieren eller apoteket vise deg hvordan du bruker den.

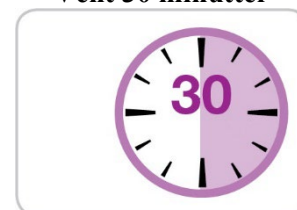
Entyvio ferdigfylt penn med enkeltdose



1) Sett alt du trenger til injeksjonen på en ren og flat overflate

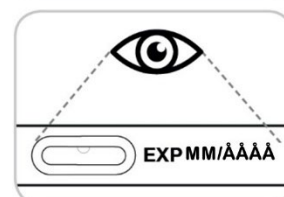
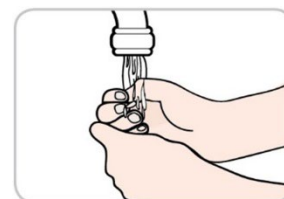
- Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.
 - Hvis det er første gang du åpner esken, må du sjekke at esken er korrekt forseglet. **Bruk ikke** de(n) ferdigfylte pennen(e) dersom noen av forseglingene på esken er brutt eller mangler.
 - Sjekk utløpsdatoen (EXP) på esken. **Bruk ikke** pennen dersom utløpsdatoen på esken er passert.
 - Ta ut én ferdigfylt penn fra esken. Hvis det er flere ferdigfylte pennen igjen, må du la dem være igjen i esken og legge esken i kjøleskapet.
 - Vent i **30 minutter** for at den ferdigfylte pennen skal nå romtemperatur.
 - Den ferdigfylte pennen skal **ikke** oppvarmes på noen annen måte.
 - Skal **ikke** utsettes for direkte sollys.
 - Den ferdigfylte pennen skal **ikke** tas ut fra brettet før du er klar til å sette injeksjonen.
- Du vil også trenge:
- Sprittørk
 - Bomullspad eller kompress
 - Beholder for skarpe gjenstander

Vent 30 minutter



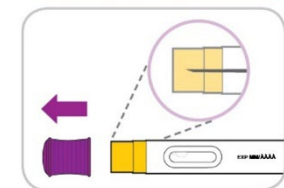
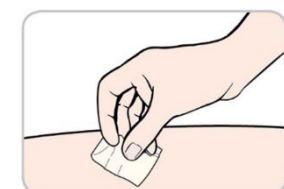
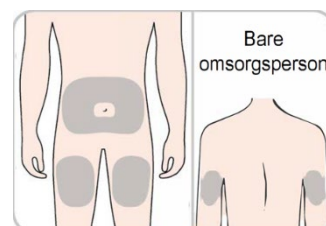
2) Åpne pakningen og sjekk den ferdigfylte pennen

- Vask hendene.
- Riv av papiret på brettet, og ta ut den ferdigfylte pennen.
- Sjekk om den ferdigfylte pennen er skadet.
 - Den ferdigfylte pennen skal **ikke** brukes dersom den er skadet noe sted.
- Sjekk utløpsdatoen på den ferdigfylte pennen.
 - Den ferdigfylte pennen skal **ikke** brukes dersom utløpsdatoen er passert.
 - Sjekk medisinen. Den skal være fargeløs til gul.
 - Den ferdigfylte pennen skal **ikke** brukes dersom medisinen er uklar eller inneholder partikler.
- Det kan hende du ser luftbobler i den ferdigfylte pennen. Det er normalt.
 - Skal **ikke** ristes



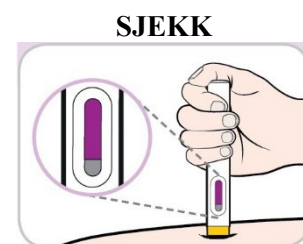
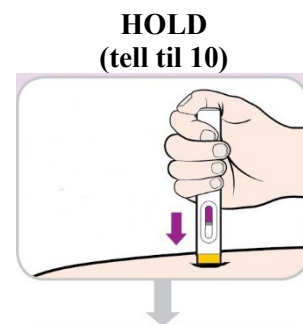
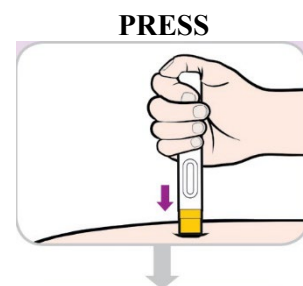
3) Forberedelse av injeksjonsstedet

- **Velg et injeksjonssted** på naken hud på 1 av følgende områder:
 - forsiden av lårene, eller
 - mageområdet (buken), bortsett fra i et område 5 cm rundt navlen, eller
 - baksiden av overarmen (bare dersom en omsorgsperson setter injeksjonen).
- Bruk et nytt injeksjonssted eller et annet område innenfor samme injeksjonssted for hver injeksjon.
 - Skal **ikke** injiseres i føflekker, arr, blåmerker eller hud som er øm, hard, rød eller skadet.
- Tørk det valgte stedet med et sprittørk. La huden tørke.
 - **Ikke** berør dette området igjen før injisering.
- Trekk den lille nålehetten rett av og kast den.
 - **Ikke** legg eller press tommelen, fingrene eller hånden over den gule nålebeskyttelsen.
 - **Ikke** sett nålehetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom du mister den.



4) Injiser Entyvio

- Hold den ferdigfylte pennen slik at du ser vindusfeltet.
- Sett den ferdigfylte pennen i **90 graders vinkel** mot injeksjonsstedet.
 - Pass på at den **gule enden er mot injeksjonsstedet**.
 - **Ikke** press ned før du er klar til å sette injeksjonen.
- **Press ned den ferdigfylte pennen så langt det går** for å starte injiseringen.
- **Hold og tell til 10** mens du presser ned med et jevnt trykk. Da vil all medisinen bli injisert.
 - Du kan høre 2 klikk, ett på starten og ett rett før slutten av injeksjonen.
- **Sjekk at vindusfeltet er lilla** før du slutter å presse.
 - Du vil se litt grått i vindusfeltet. Det er normalt.
- Løft den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet.
 - Den gule nålebeskyttelsen vil komme ned og dekke nålen.
 - Ring lege, sykepleier eller apotek dersom vindusfeltet ikke fylles helt. Det kan hende at du ikke har fått hele dosen med medisin.
- Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. I så fall kan du presse på huden med en bomullspad eller en kompress.



5) Kast brukt utstyr

- Legg den brukte ferdigfylte pennen i en nålesikker beholder, f.eks. en beholder for skarpe gjenstander, rett etter bruk.
 - Beholdere for skarpe gjenstander skal kastes i overensstemmelse med lokale krav.
- Resten av utstyret kan kastes sammen med husholdningsavfall.

