

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu.

Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG₁, wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka Entyvio 300 mg zawiera 3,31 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα).

Zapalenie zbiornika jelitowego

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym przewlekłym zapaleniem zbiornika jelitowego, u których z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykonano proktokolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytowym, a odpowiedź na antybiotykoterapię u tych pacjentów była niewystarczająca lub przestali oni reagować na antybiotykoterapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna lub zapalenia zbiornika jelitowego (patrz punkt 4.4). Pacjentowi należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.

W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

Jeśli leczenie zostało przerwane a istnieje konieczność wznowienia leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie, można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.8).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.

W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10 (patrz punkt 4.4). U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1).

U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) odstawić je zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

W razie przerywania leczenia i konieczności wznowienia leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.8).

Zapalenie zbiornika jelitowego

Zalecany schemat dawkowania to 300 mg wedolizumabu podawanego we wlewie dożylnym w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Leczenie wedolizumabem powinno być rozpoczęte równolegle ze standardową antybiotykoterapią (np. cyprofloksacyna podawana przez cztery tygodnie) (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia powinno być rozpatrywane, jeżeli do 14. tygodnia leczenia wedolizumabem nie zaobserwowano żadnych dowodów na korzyści terapeutyczne leczenia.

Wznowienie leczenia

Brak jest dostępnych danych dotyczących ponownego leczenia u pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania wedolizumabu w tych grupach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy poddać rekonstytucji, a następnie rozcieńczyć.

Produkt Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji podaje się we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu wlewu (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB), sepsa, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać dożylnie w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu dożylnie należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszyscy pacjenci powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów pacjentów należy także obserwować przez około 2 godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach pacjentów należy obserwować przez około 1 godzinę po zakończeniu wlewu.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wlewem i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (ang. infusion - related reactions, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8). Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również w przypadku pacjentów, którzy zmieniali produkt leczniczy z postaci podskórnej na dożylną.

W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entyvio i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe) (patrz punkt 4.3).

W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć szybkość podawania lub wstrzymać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować wlew. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejnym wlewem (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 5.1).

Lekarze powinni być świadomi potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia.

Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC virus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha_4\beta_7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rytuksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów.

Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje i szczepionki doustne

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholerze zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne szczepionki zawierające żywe drobnoustroje mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej

ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów - alfa (TNF α) (patrz także punkt 5.1).

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów; patrz punkt 5.1).

Zawartość polisorbatu 80

Ten produkt leczniczy zawiera 3,31 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce Entyvio 300 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wedolizumab badano u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy, środki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat) oraz pochodne kwasu aminosalicylowego. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że jednoczesne podawanie tych środków nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wedolizumabu.

Wedolizumab był podawany jednocześnie z antybiotykami u dorosłych pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego (patrz punkt 5.1). Nie badano farmakokinetyki wedolizumabu u pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego (patrz punkt 5.2).

Nie badano wpływu wedolizumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych będących w powszechnym użyciu.

Szczepienia

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wedolizumabu i zawierających żywe drobnoustroje, a zwłaszcza doustnych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Aby zapobiec ciąży kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji i kontynuować ją przez co najmniej 18 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wedolizumabu u kobiet w ciąży.

W małym prospektywnym badaniu obserwacyjnym częstość poważnych wad wrodzonych wynosiła 7,4% u 99 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem i 5,6% u 76 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych innymi lekami biologicznymi [skorygowane ryzyko względne (RR) 1,07; 95% przedział ufności (CI): 0,33; 3,52].

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wedolizumabu w okresie ciąży, chyba że korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność wedolizumabu w mleku ludzkim. Wpływ wedolizumabu na organizm dzieci karmionych piersią i wpływ na wytwarzanie mleka jest nieznany. W badaniu dotyczącym laktacji, w którym oceniano stężenie wedolizumabu w mleku matek karmiących z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem, stężenie wedolizumabu w mleku matki wynosiło mniej więcej od 0,4% do 2,2% stężenia w surowicy matki ustalonego na podstawie archiwalnych badań dotyczących wedolizumabu. Szacowana średnia dobową dawką wedolizumabu przyjmowaną przez niemowlę wyniosła 0,02 mg/kg mc./dobę, co odpowiada około 21% średniej dawki dobowej dla matki skorygowanej o masę ciała.

Stosowanie wedolizumabu u kobiet karmiących piersią należy rozważyć, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki i potencjalne zagrożenia dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu wedolizumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wpływ na płodność samców i samic nie był formalnie oceniany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wedolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, bowiem u niewielkiej liczby pacjentów zaobserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

U pacjentów leczonych wedolizumabem zgłaszano także działania niepożądane w miejscu wlewu (wraz z takimi objawami, jak duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywka, uderzenia gorąca, wysypka, podwyższone ciśnienie krwi i zwiększona częstość akcji serca).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu; działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardła
	Często	Zapalenie płuc, zakażenie <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, półpasiec
	Niezbyt często	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Parestezja
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel
	Nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, dyspepsja, zaparcia, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia, hemoroidy, krwotok z odbytnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
	Często	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśniowe, ból w kończynie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, zmęczenie, reakcja związana z wlewem (astenia* i uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej*), reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu)
	Niezbyt często	Dreszcze, uczucie zimna
*Zgłoszone w badaniu EARNEST (zapalenie zbiornika jelitowego)		

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z wlewem

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 u 4% pacjentów (z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) otrzymujących wedolizumab dożylnie i 3% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło działanie niepożądane, zdefiniowane przez badacza jako reakcja związana z wlewem (IRR) (patrz punkt 4.4). Żadne z pojedynczych zdarzeń zgłoszonych w terminologii jako IRR nie występowało z częstością ponad 1%. Większość IRR miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a < 1% konieczne było przerwanie leczenia w ramach badania. Obserwowane IRR ustępowały bez lub po minimalnej interwencji po zakończeniu wlewu. Większość reakcji związanych z wlewem wystąpiła w ciągu 2 pierwszych godzin. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reakcja związana z wlewem większa liczba reakcji w ciągu pierwszych 2 godzin po zakończeniu wlewu wystąpiła u pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie niż u pacjentów otrzymujących placebo. Większość reakcji związanych z wlewem nie była ciężka i wystąpiła w trakcie wlewu lub w ciągu godziny od jej zakończenia.

Zgłoszono jedno ciężkie działanie niepożądane w postaci IRR u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna podczas drugiego wlewu (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, uderzenia gorąca, wysypkę oraz podwyższone ciśnienie krwi i zwiększoną częstość akcji serca), które skutecznie opanowano, przerywając wlew oraz podając lek przeciwhistaminowy i hydrokortyzon dożylnie. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab dożylnie w tygodniu 0 i 2, a następnie placebo, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie po utracie odpowiedzi.

W badaniu EARNEST prowadzonym z grupą kontrolną (zapalenie zbiornika jelitowego) z wedolizumabem podawanym dożylnie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje związane z wlewem, odnotowano u 3 z 51 uczestników badania (5,9%) w grupie wedolizumabu i u 2 z 51 uczestników badania (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. Zgodnie z preferowaną terminologią to: owrzodzenie ust, opuchlizna, obrzęk obwodowy, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, astenia, ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia obturacyjne dróg oddechowych i uderzenia gorąca. Wszystkie zdarzenia były zgłaszane jako zdarzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, żadne z nich nie zostało uznane za poważne i żadne z nich nie spowodowało przerwania badania.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 (z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) z wedolizumabem podawanym dożylnie wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 z wedolizumabem podawanym dożylnie wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,06 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

W badaniu EARNEST prowadzonym z grupą kontrolną (zapalenie zbiornika jelitowego) z wedolizumabem podawanym dożylnie jedynie u 1 z 51 uczestników badania (2,0%) w grupie wedolizumabu wystąpiło poważne zakażenie w postaci zapalenia żołądka i jelit. Uczestnik badania był hospitalizowany w celu obserwacji, nastąpiła u niego poprawa stanu zdrowia i ukończył badanie.

W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych pacjentów (z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) leczonych wedolizumabem podawanym dożylnie zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, sepsę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), sepsę wywołaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie (u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m² pc.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie (u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna) nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α , w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α .

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dożylnie dawki do 10 mg/kg (około 2,5-krotnie większe od zalecanej dawki). W badaniach klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG05.

Mechanizm działania

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha_4\beta_7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha_4\beta_7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej

VCAM-1(ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$.

Integryna $\alpha_4\beta_7$ ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna i zapaleniem zbiornika jelitowego. Hamowanie interakcji integryny $\alpha_4\beta_7$ z MAdCAM-1 przez wedolizumab zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci, wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, do tkanki mięszonej u małp naczelnych i powoduje odwracalne, 3-krotne zwiększenie liczby tych komórek we krwi obwodowej. Mysi prekursor wedolizumabu łagodził stan zapalny przewodu pokarmowego w zapaleniu jelita grubego u tamaryny białoczonej, stanowiącym model wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

U zdrowych ochotników, pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna wedolizumab nie powoduje zwiększenia liczby neutrofili, bazofili, eozynofili, pomocniczych limfocytów B, cytotoksycznych limfocytów T, łącznie wszystkich pomocniczych limfocytów T pamięci, monocytów ani komórek NK (ang. natural killer) we krwi obwodowej. Nie powoduje też widocznej leukocytozy.

W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia u małp naczelnych, stanowiącym model stwardnienia rozsianego, wedolizumab nie wpływał na nadzór immunologiczny oraz odczyn zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Wedolizumab nie wpływał na odpowiedzi immunologiczne prowokowane antygenem w skórze właściwej i mięśniach (patrz punkt 4.4). Z drugiej strony wedolizumab hamował odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenem w przewodzie pokarmowym u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów leczonych wedolizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, przy czym większość z nich stanowią przeciwciała neutralizujące. Tworzenie się przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wiąże się ze zwiększeniem klirensu wedolizumabu i niższymi wskaźnikami remisji klinicznej.

U uczestników, u których pojawiły się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem po podaniu wedolizumabu w postaci wlewu.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych obejmujących podawanie wedolizumabu dożylnie w dawkach od 0,2 do 10 mg/kg u pacjentów zaobserwowano > 95% wysycenie receptorów $\alpha_4\beta_7$ w subpopulacji krążących limfocytów zaangażowanych w nadzór immunologiczny na poziomie jelita.

Wedolizumab nie wpływał na ukierunkowaną migrację limfocytów $CD4^+$ i $CD8^+$ do OUN, co potwierdził brak zmiany stosunku $CD4^+/CD8^+$ w płynie mózgowo-rdzeniowym przed podaniem i po podaniu wedolizumabu zdrowym ochotnikom. Dane te są zgodne z obserwacjami dotyczącymi małp naczelnych, u których nie wykryto żadnego działania na nadzór immunologiczny w OUN.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12, z oceną w podskali endoskopowej ≥ 2) zostały wykazane w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, dla punktów końcowych skuteczności ocenianych w tygodniu 6 i tygodniu 52 (GEMINI 1). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistą TNF α , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednocześnie stosowanie stałych dawek doustnych pochodnych kwasu aminosalicylowego, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Do celów oceny punktów końcowych w tygodniu 6, 374 pacjentów randomizowano (w stosunku 3:2) metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Głównym kryterium oceny był odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ wobec oceny wyjściowej z towarzyszącym zmniejszeniem oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub zmniejszeniem bezwzględnej oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1 punkt) w tygodniu 6. W tabeli 2 przedstawione są wyniki dla głównego kryterium i drugorzędowych kryteriów oceny końcowej.

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 6 badania GEMINI 1

Kryterium oceny końcowej	Placebo n = 149	Wedolizumab iv. n = 225
Odpowiedź kliniczna	26%	47%*
Remisja kliniczna [§]	5%	17% [†]
Wygojenie błony śluzowej [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Remisja kliniczna: łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 punkty, ocena w żadnej z podskal nie jest większa niż 1 punkt.

[¶]Wygojenie błony śluzowej: ocena w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 punkt.

Korzystny wpływ wedolizumabu na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wygojenie błony śluzowej zaobserwowano zarówno u pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na antagonistę TNF α , jak i u pacjentów, u których uprzednie leczenie antagonistą TNF α było nieskuteczne.

W badaniu GEMINI 1 dwie kohorty pacjentów otrzymywały wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 373 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną w tygodniu 6, randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do jednego z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie lub placebo co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 6, pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną i otrzymywali kortykosteroidy, byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52. W tabeli 3 przedstawione są wyniki dla głównego i drugorzędowych kryteriów oceny końcowej.

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 1

Punkt końcowy	Placebo n = 126*	Wedolizumab	
		iv. co 8 tygodni n = 122	Wedolizumab iv. co 4 tygodnie n = 125
Remisja kliniczna	16%	42% [†]	45% [†]
Trwała odpowiedź kliniczna [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Wygojenie błony śluzowej	20%	52% [†]	56% [†]
Trwała remisja kliniczna [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trwała odpowiedź kliniczna: odpowiedź kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

[#]Trwała remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

^{*}Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 72 dla placebo, n = 70 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 73 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około jedna trzecia pacjentów stosowała uprzednio leczenie antagonistą TNF α , które okazało się nieskuteczne. Wśród tych pacjentów, 37% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 35% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie oraz 5% otrzymujących placebo osiągnęło remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę w zakresie trwałej odpowiedzi klinicznej (47%, 43%, 16%), wygojenia błony śluzowej (42%, 48%, 8%), trwałej remisji klinicznej (21%, 13%, 3%) i remisji klinicznej bez kortykosteroidów (23%, 32%, 4%) zaobserwowano w populacji pacjentów z uprzednią nieskutecznością leczenia antagonistą TNF α , otrzymujących odpowiednio wedolizumab co 8 tygodni, wedolizumab co 4 tygodnie i placebo.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6, pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Odpowiedź kliniczna zdefiniowana według częściowej skali Mayo została uzyskana w tygodniu 10 i tygodniu 14 przez większe odsetki pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 32% i 39%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 15% i 21%).

W ocenie jakości życia (ang. Health-related quality of life, HRQoL) użyto swoistego dla choroby kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. IBDQ) oraz kwestionariuszy ogólnych SF-36 i EQ-5D. Analizy eksploracyjne wskazują na znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab. Poprawa ta była znamienne większa w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 6 i tygodniu 52 w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, wszystkich podskal kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne) oraz wszystkich podskal SF-36, w tym łącznej oceny fizycznej (ang. Physical Component Summary, PCS) i łącznej oceny zdrowia psychicznego (ang. Mental Component Summary, MCS).

Badanie dodatkowe

Pacjenci, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 25% pacjentów uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28 i tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2, a następnie zostali randomizowani do grupy placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 45% pacjentów uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 36% pacjentów po 52 tygodniach.

W otwartym badaniu dodatkowym wykazano korzyści z leczenia wedolizumabem w odniesieniu do cząstkowych ocen skali Mayo, remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej do 196 tygodni.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [CDAI] od 220 do 450) oceniano w 2 badaniach (GEMINI 2 i 3). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej jednej konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidów, leków immunomodulujących i/lub antagonisty TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i antybiotyków.

Badanie GEMINI 2 było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo. Punkty końcowe skuteczności oceniano w tygodniu 6 i tygodniu 52. Pacjentów (n = 368) randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 3:2) do grupy otrzymującej 2 dawki 300 mg wedolizumabu lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Dwa główne kryteria oceny końcowej obejmowały odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zdefiniowaną jako ocena w skali CDAI $\leq$ 150 punktów) w tygodniu 6 oraz odsetek pacjentów z poprawą w zakresie odpowiedzi klinicznej (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o $\geq$ 100 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 (patrz tabela 4).

Badanie GEMINI 2 obejmowało 2 kohorty pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniach 0 i 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52 461 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o $\geq$ 70 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do jednego z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną widoczną w tygodniu 6 byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52 (patrz tabela 5).

Badanie GEMINI 3 (drugie podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane placebo) oceniało skuteczność w tygodniu 6 i tygodniu 10 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie), jak również w ogólnej populacji, obejmującej także pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i nieleczonych uprzednio antagonistą TNF α . Pacjentów (n = 416), z których około 75% stanowili pacjenci z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α , randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniach 0, 2 i 6. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 6 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Zgodnie z danymi w tabeli 4, nie osiągnięto głównego kryterium oceny końcowej, jednakże analizy eksploracyjne wykazały, że wyniki były klinicznie znaczące.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 6 i tygodniu 10 w badaniach GEMINI 2 i 3

Badanie		
Punkt końcowy	Placebo	Wedolizumab iv.
Badanie GEMINI 2		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Zmiana wartości CRP w surowicy od wartości wyjściowej do tygodnia 6, mediana ($\mu\text{g/ml}$)		
Razem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Badanie GEMINI 3		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remisja kliniczna, tydzień 10		
Razem	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Utrzymująca się remisja kliniczna ^{#,¶}		
Razem	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]wynik nieznamienny statystycznie[‡]drugorzędne kryterium oceny końcowej będzie oceniane jako eksploracyjne w zaplanowanej procedurze testowania statystycznego[§]wynik nieznamienny statystycznie, w związku z czym inne kryteria oceny końcowej nie były testowane statystycznie[¶]n = 157 dla placebo i n = 158 dla wedolizumabu[#]Utrzymująca się remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniach 6 i 10[^]Eksploracyjny punkt końcowy

Tabela 5. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Wedolizumab iv. co 8 tygodni n = 154	Wedolizumab iv. co 4 tygodnie n = 154
Remisja kliniczna	22%	39% [†]	36% [‡]
Poprawa odpowiedzi klinicznej	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trwała remisja kliniczna [¶]	14%	21%	16%

*Grupa placebo obejmuje uczestników, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 82 dla placebo, n = 82 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 80 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

[¶]Trwała remisja kliniczna: remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt badania włącznie z wizytą końcową (tydzień 52).

Analizy eksploracyjne oceniły wpływ jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i leków immunomodulujących na indukcję remisji przez wedolizumab. Leczenie skojarzone, zwłaszcza w skojarzeniu z kortykosteroidami, wydaje się być skuteczniejsze w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna niż wedolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z jednocześnie podawanymi lekami immunomodulującymi, których wskaźnik remisji nieznacznie różni się od placebo. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 2 w tygodniu 6 wynosił 10% (różnica wobec placebo 2%; 95% CI: -6, 10) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 14%; 95% CI: -1, 29) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 3 w tygodniu 6 i 10 wynosił odpowiednio 18% (różnica wobec placebo 3%; 95% CI: -7, 13) oraz 22% (różnica wobec placebo 8%; 95% CI: -3, 19) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 11%; 95% CI: 2, 20) oraz 35% (różnica wobec placebo 23%; 95% CI: 12, 33) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Działanie to obserwowano niezależnie od tego, czy podawano jednocześnie leki immunomodulujące, czy też nie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około połowę populacji badania GEMINI 2 stanowili pacjenci z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Wśród tych pacjentów 28% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 27% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie oraz 13% otrzymujących placebo uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę odpowiedzi klinicznej uzyskano u odpowiednio 29%, 38% i 21% pacjentów, a remisję kliniczną bez kortykosteroidów uzyskano u odpowiednio 24%, 16% i 0% pacjentów.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6 badania GEMINI 2, pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Poprawę odpowiedzi klinicznej zaobserwowano w tygodniu 10 i tygodniu 14 u większego odsetka pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 16% i 22%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 7% i 12%). Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy w zakresie remisji klinicznej pomiędzy grupami w ocenianych punktach czasowych. Analizy remisji klinicznej w tygodniu 52 u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6, ale uzyskali odpowiedź w tygodniu 10 lub tygodniu 14, wskazują, że u niereagujących pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna korzystne może być podanie dawki wedolizumabu w tygodniu 10.

Analizy eksploracyjne wykazały znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie i co 8 tygodni w badaniu GEMINI 2. Poprawa ta była znamienne większa w porównaniu z grupą placebo od punktu początkowego do tygodnia 52.

w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, łącznej oceny w skali IBDQ oraz podskal kwestionariusza IBDQ dotyczących objawów ze strony jelita i funkcjonowania ogólnego.

Badanie dodatkowe

Pacjenci w badaniu GEMINI 2, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 23% uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28, a 32% pacjentów w tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2 i zostali następnie randomizowani do grupy otrzymującej placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 46% chorych uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 41% pacjentów po 52 tygodniach.

W stanowiącym kontynuację otwartym badaniu remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna były obserwowane u pacjentów do 196 tygodni.

Zapalenie zbiornika jelitowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zbiornika jelitowego wykazano w randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność leczenia w tygodniu 14. i tygodniu 34. (badanie EARNEST). Pacjenci włączeni do badania przeszli proktokolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytowym (ang. ileal pouch anal anastomosis, IPAA) w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego co najmniej na rok przed randomizacją i rozwinęło się u nich czynne przewlekłe zapalenie zbiornika jelitowego (zdefiniowane jako antybiotykozależne (nawracające) lub antybiotykooporne), z wynikiem początkowym zmodyfikowanego wskaźnika aktywności zapalenia zbiornika jelitowego (ang. modified Pouchitis Disease Activity Index, mPDAI) ≥ 5 i wynikiem badania endoskopowego ≥ 2 . Wszyscy pacjenci otrzymywali jednocześnie antybiotykoterapię cyprofloksacyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę od rozpoczęcia leczenia do 4 tygodnia. W razie konieczności w trakcie badania pacjenci otrzymywali dodatkową antybiotykoterapię, w tym w przypadku zaostrzenia zapalenia zbiornika jelitowego.

Pacjenci (n = 102) zostali przydzieleni losowo (1:1) do grupy otrzymującej wedolizumab dożylnie w dawce 300 mg lub placebo dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni, do 30 tygodnia. Głównym punktem końcowym była remisja kliniczna (zdefiniowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego) w 14. tygodniu. W tabeli 6 przedstawiono wyniki głównych i drugorzędowych punktów końcowych w 14. tygodniu, a w tabeli 7 wyniki drugorzędowych punktów końcowych w 34. tygodniu.

Tabela 6. Wyniki skuteczności badania EARNEST w tygodniu 14.

Punkt końcowy	Placebo n = 51	Wedolizumab i.v. n = 51	Różnica
			Wedolizumab-Placebo (95% CI) [punkty procentowe]
Remisja kliniczna*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remisja PDAI [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Odpowiedź kliniczna [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[†]p < 0,05

[‡]Remisja PDAI jest określana jako wynik PDAI < 7 i zmniejszenie wyniku PDAI o ≥ 3 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[§]Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

Tabela 7. Wyniki skuteczności badania EARNEST w tygodniu 34.

	Placebo	Wedolizumab i.v.	Różnica Wedolizumab-Placebo (95% CI)
Punkt końcowy	n = 51	n = 51	[punkty procentowe]
Remisja kliniczna*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remisja PDAI [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Odpowiedź kliniczna [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Remisja kliniczna jest definiowana jako wynik mPDAI < 5 i zmniejszenie całkowitego wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[‡]Remisja PDAI jest określana jako wynik PDAI < 7 i zmniejszenie wyniku PDAI o ≥ 3 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

[§]Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wyniku mPDAI o ≥ 2 punkty w stosunku do pomiaru początkowego.

Około dwie trzecie pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie (pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub z zapaleniem zbiornika jelitowego) antagonistą TNF α (33 pacjentów w grupie wedolizumabu i 31 pacjentów w grupach przyjmujących placebo). Spośród tych pacjentów 33,3% pacjentów w grupie wedolizumabu uzyskało remisję kliniczną w 14 tygodniu w porównaniu do 9,7% pacjentów w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących wedolizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, chorobie Leśniowskiego-Crohna i w zapaleniu zbiornika jelitowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę wedolizumabu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Farmakokinetyka wedolizumabu nie była badana u pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego, niemniej oczekuje się, że będzie podobna do tej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

U pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu w 30-minutowego wlewu dożylnego w tygodniach 0 i 2, średnie minimalne stężenie w surowicy w tygodniu 6 wynosiło 27,9 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 15,51$) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 26,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 17,45$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniach wedolizumabu podawanego dożylnie, począwszy od tygodnia 6 pacjenci otrzymywali dożylnie 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 11,2 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 7,24$) i 38,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 24,43$). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 13,0 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 9,08$) i 34,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 22,55$).

Dystrybucja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że objętość dystrybucji wedolizumabu wynosi około 5 litrów. Nie oceniano wiązania wedolizumabu z białkami osocza. Wedolizumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie oczekuje się jego wiązania z białkami osocza.

Wedolizumab po podaniu dożylnym nie przekracza bariery krew-mózg. U zdrowych ochotników, którym podano dożylnie 450 mg wedolizumabu nie stwierdzono jego obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Eliminacja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej oparte na danych dotyczących podania dożylnego i podskórnego wskazują, że klirens wedolizumabu wynosi około 0,162 litra/dobę (na drodze eliminacji liniowej), a okres półtrwania w surowicy wynosi 26 dni. Dokładny szlak wydalania wedolizumabu jest nieznany. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że małe stężenie albumin, duża masa ciała oraz uprzednie leczenie lekami przeciwko TNF mogą zwiększać klirens wedolizumabu, jednakże zakres działania tych czynników nie jest uważany za klinicznie znaczący.

Liniowość

Wedolizumab wykazuje liniową farmakokinetykę przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1 µg/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek nie ma wpływu na klirens wedolizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. Oczekuje się, że wiek nie wpłynie na klirens wedolizumabu u pacjentów z zapaleniem zbiornika jelitowego. Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzenia czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę wedolizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceniających działanie rakotwórcze wedolizumabu u zwierząt, ponieważ nie ma modeli reakcji farmakologicznej dla przeciwciał monoklonalnych. W 13- i 26-tygodniowych badaniach toksykologicznych u gatunków wykazujących reakcję farmakologiczną (makak jawański) nie stwierdzono hiperplazji komórek ani immunomodulacji na poziomie ogólnoustrojowym, które mogłyby teoretycznie być wynikiem działania onkogennego. Ponadto nie stwierdzono wpływu wedolizumabu na wskaźnik proliferacji ani na cytotoksyczność w linii komórek ludzkiego nowotworu z ekspresją integryny $\alpha_4\beta_7$ w warunkach *in vitro*.

Nie przeprowadzono badań wedolizumabu dotyczących wpływu na płodność u zwierząt. Nie można ostatecznie ocenić wpływu na narządy rozrodcze samców w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich. Biorąc pod uwagę brak wiązania wedolizumabu z tkanką rozrodczą samców u małp i ludzi, i brak zaobserwowanych zmian płodności samców u myszy z wyłączonym genem integryny β_7 , nie oczekuje się, aby wedolizumab wywierał wpływ na płodność mężczyzn.

Podawanie wedolizumabu ciężarnym samicom makaka jawańskiego przez większość okresu ciąży nie spowodowało widocznego działania teratogenego ani nie miało wpływu na rozwój wewnątrzmaciczny lub pourodzeniowy potomstwa do wieku 6 miesięcy. Małe stężenie (< 300 µg/l) wedolizumabu wykryto w 28. dniu po porodzie w mleku 3 z 11 samic makaka jawańskiego, które otrzymywały wedolizumab w dawce 100 mg/kg co 2 tygodnie, natomiast nie wykryto go u zwierząt otrzymujących wedolizumab w dawce 10 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że stabilność roztworu po rekonstytucji w fiolce wynosi 8 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C.

Wykazano, że stabilność roztworu rozcieńczonego w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań w worku infuzyjnym wynosi 12 godzin w temperaturze 20 °C–25 °C lub 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

Wykazano, że łączna stabilność wedolizumabu w fiolce i w worku infuzyjnym zawierającym 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań wynosi łącznie 12 godzin w temperaturze 20 °C–25 °C lub 24 godziny w temperaturze 2 °C–8 °C.

Ten 24-godzinny okres przechowywania może obejmować maksymalnie 8 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C dla roztworu po rekonstytucji w fiolce oraz maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20 °C–25 °C dla rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym z zaznaczeniem, że worek infuzyjny musi być przechowywany w lodówce (2 °C–8 °C) do końca 24-godzinnego okresu przechowywania.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji znajdującego się w fiolce ani rozcieńczonego roztworu znajdującego się w worku infuzyjnym.

	Warunki przechowywania	
	Lodówka (2 °C–8 °C)	20 °C–25 °C
Roztwór po rekonstytucji w fiolce	8 godzin	Nie przechowywać ¹
Roztwór po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań	24 godziny ^{2,3}	12 godzin ²

¹Dopuszcza się przeznaczenie maksymalnie 30 minut na rekonstytucję roztworu

²Ten okres zakłada natychmiastowe rozcieńczenie sporządzonego roztworu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i jego przechowywanie wyłącznie w worku infuzyjnym. Okres, przez jaki roztwór po rekonstytucji był przechowywany w fiolce, należy odjąć od okresu, przez jaki roztwór może być przechowywany w worku infuzyjnym.

³Ten okres może obejmować maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20 °C–25 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce (20 ml) ze szkła typu I, zamkniętej gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, zabezpieczonym plastikową nakładką.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja rekonstytucji i wykonania wlewu

1. Podczas przygotowywania produktu leczniczego Entyvio roztwór do infuzji dożylny należy stosować zasady aseptyki.
2. Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przetrzeć fiolkę gazikiem nasączonym alkoholem. Wedolizumab należy rozpuścić przy użyciu igły o rozmiarze 21–25 G w 4,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej (20 °C–25 °C).
3. Wkłuć igłę do fiolki przez środek korka i skierować strumień płynu na ściankę fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
4. Delikatnie poruszać fiolką ruchem obrotowym przez co najmniej 15 sekund. Nie wstrząsać energicznie i nie odwracać fiolki.
5. Pozostawić fiolkę na okres do 20 minut w temperaturze pokojowej (20 °C–25 °C), aby umożliwić rozpuszczenie i opadnięcie piany; w tym czasie fiolkę można poruszać ruchem obrotowym i należy sprawdzać, czy proszek uległ rozpuszczeniu. Jeżeli nie rozpuścił się całkowicie w ciągu 20 minut, odczekać jeszcze 10 minut.
6. Przed rozpuszczeniem należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek stałych ani nie jest przebarwiony. Roztwór powinien być przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego i wolny od cząstek stałych. Nie wolno podawać rekonstruowanego roztworu o nietypowym kolorze lub zawierającego cząstki stałe.
7. Po rozpuszczeniu należy 3 razy delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem.
8. Natychmiast pobrać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio przy użyciu strzykawki z igłą 21–25 G.
9. Dodać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio do 250 ml jałowego, 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i delikatnie zamieszać workiem do infuzji (nie ma potrzeby pobierania 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań z worka do infuzji przed dodaniem roztworu Entyvio). Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do wlewu roztworu ani do zestawu do podawania wlewu. Podawać roztwór przez 30 minut (patrz punkt 4.2).

Po rekonstytucji roztwór do wlewu należy zużyć jak najszybciej.

Nie przechowywać żadnej niezużytej części roztworu po rekonstytucji lub roztworu do wlewu do późniejszego użycia.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml.

Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG₁ wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda ampułko-strzykawka Entyvio 108 mg lub każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 1,48 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego o pH $6,5 \pm 0,3$ i osmolalności od 315 mOsm/kg do 430 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Pacjenci należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku.

Dawkowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnice jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 wlewach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie.

Schemat dawkowania dożylnego, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Brak wystarczających danych do ustalenia, czy pacjenci, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem podawanym podskórnice, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.

Brak danych dotyczących zmiany leczenia pacjentów z wedolizumabu podawanego podskórnice na wedolizumab podawany dożylnie w okresie leczenia podtrzymującego.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem, można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia i pominięte dawki

Jeśli leczenie wedolizumabem podawanym podskórnice zostanie przerwane lub pacjent pominął przyjęcie zaplanowanej dawki (dawek) wedolizumabu podawanego podskórnice, należy doradzić pacjentowi jak najszybsze wstrzyknięcie kolejnej dawki podskórnej, a następnie przyjmowanie leku co 2 tygodnie.

Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 46 tygodni. Po wznowieniu leczenia z podawaniem wedolizumabu podskórnice ponownie uzyskano skuteczność bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z iniekcją w miejscu podania podskórnego (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie badano stosowania wedolizumabu w tych grupach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Entyvio roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie. W odpowiedniej ulotce dla pacjenta podano wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego.

W celu uzyskania dodatkowych instrukcji dotyczących przygotowania i specjalnych środków ostrożności dotyczących obchodzenia się z produktem leczniczym patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB) sepsa, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8).

W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.3).

Zakażenia

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 5.1).

Lekarze powinni być świadomi potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia.

Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego.

Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC virus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną $\alpha_4\beta_7$ występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane.

Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rytuksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów.

Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje i szczepionki doustne

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko cholerze zawierającej zabite bakterie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne szczepionki zawierające

żywe drobnoustroje mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α) (patrz także punkt 5.1).

Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów; patrz punkt 5.1).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Zawartość polisorbatu 80

Ten produkt leczniczy zawiera 1,48 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu półautomatycznym Entyvio 108 mg lub w każdej ampułko-strzykawce Entyvio 108 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Wedolizumab badano u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy, środki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna i metotreksat) oraz pochodne kwasu aminosalicylowego. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że jednoczesne podawanie tych środków nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wedolizumabu. Nie badano wpływu wedolizumabu na farmakokinetykę stosowanych jednocześnie produktów leczniczych będących w powszechnym użyciu.

Szczepienia

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wedolizumabu i zawierających żywe drobnoustroje, a zwłaszcza doustnych szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Aby zapobiec ciąży kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji i kontynuować ją przez co najmniej 18 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania wedolizumabu u kobiet w ciąży.

W małym prospektywnym badaniu obserwacyjnym częstość poważnych wad wrodzonych wynosiła 7,4% u 99 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem i 5,6% u 76 kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych innymi lekami biologicznymi [skorygowane ryzyko względne (RR) 1,07; 95% przedział ufności (CI): 0,33; 3,52].

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wedolizumabu w okresie ciąży, chyba że korzyści wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem zarówno dla matki jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Stwierdzono obecność wedolizumabu w mleku ludzkim. Wpływ wedolizumabu na organizm dzieci karmionych piersią i wpływ na wytwarzanie mleka jest nieznan. W badaniu dotyczącym laktacji, w którym oceniano stężenie wedolizumabu w mleku matek karmiących z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem, stężenie wedolizumabu w mleku matki wynosiło mniej więcej od 0,4% do 2,2% stężenia w surowicy matki ustalonego na podstawie archiwalnych badań dotyczących wedolizumabu. Szacowana średnia dobową dawką wedolizumabu przyjmowaną przez niemowlę wyniosła 0,02 mg/kg mc./dobę, co odpowiada około 21% średniej dawki dobowej dla matki skorygowanej o masę ciała.

Stosowanie wedolizumabu u kobiet karmiących piersią należy rozważyć, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki i potencjalne zagrożenia dla dziecka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu wedolizumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wpływ na płodność samców i samic nie był formalnie oceniany (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wedolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, bowiem u niewielkiej liczby pacjentów zaobserwowano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, zmęczenie, kaszel, ból stawów.

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po podaniu podskórnym) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab podskórnym, w porównaniu do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu; działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznaną (częstość nie może

być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardła
	Często	Zapalenie płuc, zakażenie <i>Clostridium difficile</i> zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, półpasiec
	Niezbyt często	Zakażenie dróg oddechowych, kandydoza sromu i pochwy, kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Parestezja
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel
	Nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ropień odbytu, szczelina odbytu, nudności, dyspepsja, zaparcia, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia, hemoroidy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik
	Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
	Często	Skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśniowe, ból w kończynie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu wstrzyknięcia	Często	Gorączka, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Dreszcze, uczucie zimna

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, rumień lub świąd) zgłaszano u 5,1% pacjentów otrzymujących wedolizumab podskórnym (zbiorcza analiza bezpieczeństwa). Żadna z nich nie spowodowała przerwania badanego leczenia ani zmian schematu dawkowania. Większość reakcji w miejscu podania ustąpiła w ciągu 1-4 dni. Nie było doniesień o reakcji anafilaktycznej po podskórnym podaniu wedolizumabu.

Zakażenia

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wedolizumabu podawanego dożylnie wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,70 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia.

W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wedolizumabu podawanego dożylnie wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab oraz 0,06 na pacjento-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia.

W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym dożylnie zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, sepsę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), sepsę wywołaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego podskórnym częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem wynosiła 0,26 na pacjento-rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli i grypa.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego podskórnym częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnym wynosiła 0,02 na pacjento-rok.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie i podskórnym częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u pacjentów z BMI mniejszym niż 30 kg/m² pc.

W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie i podskórnym nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α , w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α .

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dożylnie dawki do 10 mg/kg (około 2,5-krotnie większe od zalecanej dawki). W badaniach klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG05.

Mechanizm działania

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną $\alpha_4\beta_7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha_4\beta_7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha_4\beta_1$ i $\alpha_E\beta_7$.

Integryna $\alpha_4\beta_7$ ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Hamowanie interakcji integryny $\alpha_4\beta_7$ z MAdCAM-1 przez wedolizumab zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci, wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, do tkanki mięsaszowej u małp naczelnych i powoduje odwracalne, 3-krotne zwiększenie liczby tych komórek we krwi obwodowej. Mysi prekursor wedolizumabu łagodził stan zapalny przewodu pokarmowego w zapaleniu jelita grubego u tamaryny białoczubej, stanowiącym model wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

U zdrowych ochotników, pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna wedolizumab nie powoduje zwiększenia liczby neutrofili, bazofili, eozynofili, pomocniczych limfocytów B, cytotoksycznych limfocytów T, łącznie wszystkich pomocniczych limfocytów T pamięci, monocytów ani komórek NK (ang. natural killer) we krwi obwodowej. Nie powoduje też widocznej leukocytozy.

W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia u małp naczelnych, stanowiącym model stwardnienia rozsianego, wedolizumab nie wpływał na nadzór immunologiczny oraz odczyn zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Wedolizumab nie wpływał na odpowiedzi immunologiczną prowokowaną antygenem w skórze właściwej i mięśniach (patrz punkt 4.4). Z drugiej strony wedolizumab hamował odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenem w przewodzie pokarmowym u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

U pacjentów leczonych wedolizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciwko wedolizumabowi, przy czym większość z nich stanowią przeciwciała neutralizujące. Tworzenie się przeciwciał przeciwko wedolizumabowi wiąże się ze zwiększeniem klirensu wedolizumabu i niższymi wskaźnikami remisji klinicznej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych obejmujących podawanie wedolizumabu dożylnie w dawkach od 0,2 do 10 mg/kg u pacjentów zaobserwowano > 95% wysycenie receptorów $\alpha_4\beta_7$ w subpopulacji krążących limfocytów zaangażowanych w nadzór immunologiczny na poziomie jelita.

Wedolizumab nie wpływał na ukierunkowaną migrację limfocytów $CD4^+$ i $CD8^+$ do OUN, co potwierdził brak zmiany stosunku $CD4^+/CD8^+$ w płynie mózgowo-rdzeniowym przed podaniem i po podaniu wedolizumabu zdrowym ochotnikom. Dane te są zgodne z obserwacjami dotyczącymi małych naczelnych, u których nie wykryto żadnego działania na nadzór immunologiczny w OUN.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – wedolizumab do podawania dożylnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali Mayo od 6 do 12, z oceną w podskali endoskopowej ≥ 2) zostały wykazane w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, dla punktów końcowych skuteczności ocenianych w tygodniu 6 i tygodniu 52 (GEMINI 1). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistą TNF α , infliksymabem (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych pochodnych kwasu aminosalicylowego, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Do celów oceny punktów końcowych w tygodniu 6, 374 pacjentów randomizowano (w stosunku 3:2) metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Głównym kryterium oceny był odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ wobec oceny wyjściowej z towarzyszącym zmniejszeniem oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub zmniejszeniem bezwzględnej oceny w podskali krwawienia z odbytu o ≤ 1 punkt) w tygodniu 6. W tabeli 2 przedstawione są wyniki dla głównego kryterium i drugorzędowych kryteriów oceny końcowej.

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 6 badania GEMINI 1

Kryterium oceny końcowej	Placebo n = 149	Wedolizumab n = 225
Odpowiedź kliniczna	26%	47%*
Remisja kliniczna [§]	5%	17% [†]
Wygojenie błony śluzowej [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Remisja kliniczna: Łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 punkty, ocena w żadnej z podskal nie jest większa niż 1 punkt.

[¶]Wygojenie błony śluzowej: ocena w podskali endoskopowej skali Mayo ≤ 1 punkt.

Korzystny wpływ wedolizumabu na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wygojenie błony śluzowej zaobserwowano zarówno u pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na antagonistę TNF α , jak i u pacjentów, u których uprzednie leczenie antagonistą TNF α było nieskuteczne.

W badaniu GEMINI 1 dwie kohorty pacjentów otrzymywały wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 373 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną w tygodniu 6, randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do 1 z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie, lub placebo co 4 tygodnie. Począwszy od tygodnia 6, pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną i otrzymywali kortykosteroidy byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidu. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52. W tabeli 3 przedstawione są wyniki dla głównego i drugorzędowych kryteriów oceny końcowej.

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 1

Kryterium oceny końcowej	Placebo n = 126*	Wedolizumab	
		iv. co 8 tygodni n = 122	Wedolizumab iv. co 4 tygodnie n = 125
Remisja kliniczna	16%	42% [†]	45% [†]
Trwała odpowiedź kliniczna [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Wygojenie błony śluzowej	20%	52% [†]	56% [†]
Trwała remisja kliniczna [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Trwała odpowiedź kliniczna: odpowiedź kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

[#]Trwała remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniu 6 i tygodniu 52

[▲]Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 72 dla placebo, n = 70 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 73 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około jedna trzecia pacjentów stosowała uprzednio leczenie antagonistą TNF α , które okazało się nieskuteczne. Wśród tych pacjentów, 37% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 35% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie, oraz 5% otrzymujących placebo osiągnęło remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę w zakresie trwałej odpowiedzi klinicznej (47%, 43%, 16%), wygojenia błony śluzowej (42%, 48%, 8%), trwałej remisji klinicznej (21%, 13%, 3%) i remisji klinicznej bez kortykosteroidów (23%, 32%, 4%) zaobserwowano w populacji pacjentów z uprzednią nieskutecznością leczenia antagonistą TNF α , otrzymujących odpowiednio wedolizumab co 8 tygodni, wedolizumab co 4 tygodnie i placebo.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6 pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Odpowiedź kliniczna zdefiniowana według częściowej skali Mayo została uzyskana w tygodniu 10 i tygodniu 14 przez większe odsetki pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 32% i 39%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 15% i 21%).

W ocenie jakości życia (ang. Health-related quality of life, HRQoL) użyto swoistego dla choroby kwestionariusza oceny choroby zapalnej jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) oraz kwestionariuszy ogólnych SF-36 i EQ-5D. Analizy eksploracyjne wskazują na znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab. Poprawa ta była statystycznie większa w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 6 i tygodniu 52 w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, wszystkich podskal kwestionariusza IBDQ (objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne) oraz wszystkich podskal SF-36, w tym łącznej oceny fizycznej (ang. Physical Component Summary, PCS) i łącznej oceny zdrowia psychicznego (ang. Mental Component Summary, MCS).

Badanie dodatkowe

Pacjenci, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 25% pacjentów uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28 i tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2, a następnie zostali randomizowani do grupy placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 45% pacjentów uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 36% pacjentów po 52 tygodniach.

W otwartym badaniu dodatkowym, wykazano korzyści z leczenia wedolizumabem w odniesieniu do częściowych ocen skali Mayo, remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej do 196 tygodni.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego – wedolizumab do podawania podskórnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego podskórnie w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik w skali Mayo od 6 do 12 z endoskopowym wynikiem częściowym ≥ 2) wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym punkty końcowe skuteczności w 52 tygodniu (VISIBLE 1). Pacjenci włączeni do badania VISIBLE 1 ($n = 383$) mieli niepowodzenie co najmniej 1 konwencjonalnej terapii, w tym niepowodzenie leczenia kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistami TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi). Dozwolone było jednoczesne podawanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Pacjenci, którzy w badaniu otwartym leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie uzyskali odpowiedź kliniczną w 6 tygodniu, kwalifikowali się do randomizacji. Do oceny punktów końcowych w 52 tygodniu 216 (56,4%) pacjentów zostało zrandomizowanych i leczonych metodą podwójnie ślepej próby (2:1:1) zgodnie z następującymi schematami: wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie, wedolizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni lub placebo.

Wyjściowe dane demograficzne były podobne u pacjentów w grupach otrzymujących wedolizumab i placebo. Wyjściowy wynik w skali Mayo wynosił od 9 do 12 (ciężkie wrzodzące zapalenie jelita grubego) u około 62% i od 6 do 8 w skali Mayo (umiarkowane wrzodzące zapalenie jelita grubego) u około 38% pacjentów całej populacji badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, jakim była remisja kliniczna zdefiniowano jako wynik w pełnej skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty i brak indywidualnego wyniku częściowego w tej skali > 1 punkt w 52 tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 6 tygodniu leczenia indukcyjnego wedolizumabem podawanym dożylnie. Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku w całkowitej skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku częściowego odnoszącego się do krwawienia z odbytnicy o ≥ 1 punkt lub wyniku bezwzględnego krwawienia z odbytnicy o ≤ 2 punkty i brakiem jakiegokolwiek częściowego wyniku w tej skali > 1 punkt.

W tabeli 4 przedstawiono ocenione wyniki z pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 4. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania VISIBLE I

Punkt końcowy ^a	Placebo ^b n = 56	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 106	Wedolizumab iv. 300 mg co 8 tygodni n = 54	Szacunkowa ocena ^c różnic w zakresie leczenia (95% CI) Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo	Wartość P ^c
Remisja kliniczna ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Wygojenie błony śluzowej ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Trwała odpowiedź kliniczna ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Trwała remisja kliniczna ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aPunkty końcowe są przedstawione w kolejności, w której przeprowadzono badanie stałej sekwencji w celu kontroli błędu typu 1 przy 5%

^bGrupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymali dożylnie wedolizumab w 0 tygodniu i 2 tygodniu i zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo od 6 tygodnia do 52 tygodnia.

^cSzacunkowa ocena w zakresie różnic leczenia i wartości p dla wszystkich punktów końcowych na podstawie metody Cochrane'a-Mantela-Haenszela

^dRemisja kliniczna: wynik w pełnej skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty i brak częściowego wyniku > 1 punkt w 52 tygodniu

^eWygojenie błony śluzowej: wynik częściowej oceny endoskopowej Mayo ≤ 1 punkt

^fTrwała odpowiedź kliniczna: odpowiedź kliniczna występująca w tygodniach 6 i 52

^gTrwała remisja kliniczna: remisja kliniczna występująca w tygodniach 6 i 52

^hRemisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów: pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przegrali przyjmowanie kortykosteroidów i byli w remisji klinicznej w 52 tygodniu. Liczba pacjentów przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania wynosiła n = 24 w przypadku placebo, n = 45 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnym i n = 21 w przypadku wedolizumabu podawanego dożylnie

NS = nieistotne statystycznie (2-stronna wartość p > 0,05)

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe analizowano w podgrupach pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNFα (37%; n = 80), i u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistą TNFα (63%; n = 136). Wyniki badanych pacjentów leczonych placebo i wedolizumabem podawanym podskórnym w tych podgrupach przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki badania VISIBLE 1 w 52 tygodniu analizowane z uwzględnieniem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α

	Leczenie co 2 tygodnie	
	Placebo	Wedolizumab sc. 108 mg
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia antagonistą TNFα	n = 19	n = 39
Remisja kliniczna	5,3%	33,3%
Wygojenie błony śluzowej	5,3%	46,2%
Trwała odpowiedź kliniczna	15,8%	66,7%
Trwała remisja kliniczna	0%	2,6%
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów ^a	8,3%	27,3%
Bez wcześniejszego leczenia antagonistą TNFα	n = 37	n = 67
Remisja kliniczna	18,9%	53,7%
Wygojenie błony śluzowej	29,7%	62,7%
Trwała odpowiedź kliniczna	35,1%	62,7%
Trwała remisja kliniczna	8,1%	22,4%
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów ^b	8,3%	30,4%

^aPacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α i którzy stosowali doustne kortykosteroidy na początku badania, n = 12 w przypadku placebo i n = 22 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnio

^bPacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNF α i stosowali doustnie kortykosteroidy na początku badania, n = 12 w przypadku placebo i n = 23 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnio

Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL) oceniono za pomocą Kwestionariusza choroby zapalnej jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ), narzędzia specyficznego dla choroby oraz kwestionariusza EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, w tym EQ 5D VAS), który jest pomiarem ogólnym. Wydajność w pracy została oceniona za pomocą kwestionariusza wydajności w pracy i upośledzenia aktywności (ang. work productivity and activity impairment questionnaire, WPAI-UC). U pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnio poprawa wyników IBDQ, EQ5D i WPAIUC w 52 tygodniu utrzymywała się w większym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Badanie dodatkowe

Pacjenci, którzy ukończyli badanie VISIBLE 1, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia wedolizumabem podawanym podskórnio u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Remisję kliniczną w otwartym badaniu dodatkowym zdefiniowano jako częściowy wynik w skali Mayo ≤ 2 i brak indywidualnego wyniku cząstkowego > 1 punktu.

W tym otwartym badaniu dodatkowym obserwowano remisję kliniczną u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez okres do 264 tygodni.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie VISIBLE 1 i którzy otrzymali leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odsetek remisji klinicznej po 100 tygodniach leczenia wynosił 75,4% (52/69).

U pacjentów, którzy ukończyli badanie VISIBLE 1 i którzy otrzymali dożylnie leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odsetek remisji klinicznej po 100 tygodniach leczenia (52 tygodnie leczenia dożylnego i 48 tygodni leczenia podskórnego) wynosił 68,6% (24/35).

Pacjenci uczestniczący w badaniu VISIBLE 1, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu, otrzymali trzecią dawkę wedolizumabu 300 mg we wlewie dożylnym w 6 tygodniu. Spośród pacjentów, którzy otrzymali trzecią dawkę wedolizumabu 300 mg we wlewie dożylnym w

6 tygodniu, 79,7% (114/143) uzyskało odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie. Wśród tych pacjentów po 62 tygodniach leczenia (14 tygodni leczenia dożylnego i 48 tygodni leczenia podskórnego) odsetek remisji klinicznej wynosił 35,5% (38/107).

Pacjenci uczestniczący w badaniu VISIBLE 1, którzy przedterminowo przegrali swój udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, mogli także wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co tydzień. Po 48 tygodniach leczenia podskórnego w otwartym badaniu dodatkowym odsetek remisji klinicznej wynosił 16,0% (4/25).

Choroba Leśniowskiego-Crohna – wedolizumab do podawania dożylnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (ocena w skali aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna [CDAI] od 220 do 450) oceniano w 2 badaniach (GEMINI 2 i 3). U pacjentów włączonych do badania stwierdzano w wywiadzie brak skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia, w tym kortykosteroidów, leków immunomodulujących i/lub antagonisty TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie). Dopuszczalne było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i antybiotyków.

Badanie GEMINI 2 było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo. Punkty końcowe skuteczności oceniano w tygodniu 6 i tygodniu 52. Pacjentów (n = 368) randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 3:2) do grupy otrzymującej 2 dawki 300 mg wedolizumabu, lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i tygodniu 2. Dwa główne kryteria oceny końcowej obejmowały odsetek pacjentów z remisją kliniczną (zdefiniowaną jako ocena w skali CDAI ≤ 150 punktów) w tygodniu 6, oraz odsetek pacjentów z poprawą w zakresie odpowiedzi klinicznej (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o ≥ 100 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 (patrz tabela 6).

Badanie GEMINI 2 obejmowało 2 kohorty pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniach 0 i 2: pacjentów w kohorcie 1 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo, a pacjenci w kohorcie 2 otrzymywali 300 mg wedolizumabu metodą otwartą. W celu oceny skuteczności w tygodniu 52, 461 pacjentów z kohorty 1 i 2, którzy otrzymywali wedolizumab i uzyskali odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny w skali CDAI o ≥ 70 punktów wobec oceny wyjściowej) w tygodniu 6 randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1:1) do 1 z następujących schematów leczenia rozpoczynających się w tygodniu 6: 300 mg wedolizumabu co 8 tygodni, 300 mg wedolizumabu co 4 tygodnie, lub placebo co 4 tygodnie. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną widoczną w tygodniu 6 byli zobowiązani do stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 52 (patrz tabela 7).

Badanie GEMINI 3 (drugie podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane placebo) oceniało skuteczność w tygodniu 6 i tygodniu 10 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α (w tym pacjenci z pierwotnym brakiem reakcji na leczenie), jak również w ogólnej populacji, obejmującej także pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności co najmniej 1 konwencjonalnej metody leczenia i nieleczonych uprzednio antagonistą TNF α . Pacjentów (n = 416), z których około 75% stanowili pacjenci z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α , randomizowano metodą podwójnie ślepej próby (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej 300 mg wedolizumabu lub placebo w tygodniach 0, 2 i 6. Głównym kryterium oceny końcowej był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w tygodniu 6 w podgrupie pacjentów z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Zgodnie z danymi w tabeli 6, nie osiągnięto głównego kryterium oceny końcowej, jednakże analizy eksploracyjne wykazały, że wyniki były klinicznie znaczące.

Tabela 6. Wyniki skuteczności w tygodniu 6 i tygodniu 10 w badaniach GEMINI 2 i 3

Badanie	Placebo	Wedolizumab iv.
Kryterium oceny końcowej badania		
Badanie GEMINI 2		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Nieleczeni antagonistą TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Zmiana wartości CRP w surowicy od wartości wyjściowej do tygodnia 6, mediana ($\mu\text{g/ml}$)		
Razem [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Badanie GEMINI 3		
Remisja kliniczna, tydzień 6		
Razem [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remisja kliniczna, tydzień 10		
Razem	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Utrzymująca się remisja kliniczna ^{#,¶}		
Razem	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Poprawa odpowiedzi klinicznej, tydzień 6		
Razem [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Nieskuteczność antagonisty(ów) TNF α [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Nieleczeni antagonistą TNF α [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]wynik nieznamienny statystycznie[‡]drugorzędne kryterium oceny końcowej będzie oceniane jako eksploracyjne w zaplanowanej procedurze testowania statystycznego[§]wynik nieznamienny statystycznie, w związku z czym inne kryteria oceny końcowej nie były testowane statystycznie[¶]n = 157 dla placebo i n = 158 dla wedolizumabu[#]Utrzymująca się remisja kliniczna: remisja kliniczna w tygodniach 6 i 10[^]Eksploracyjny punkt końcowy

Tabela 7. Wyniki skuteczności w tygodniu 52 badania GEMINI 2

	Placebo n = 153*	Wedolizumab iv. co 8 tygodni n = 154	Wedolizumab iv. co 4 tygodnie n = 154
Remisja kliniczna	22%	39% [†]	36% [‡]
Poprawa odpowiedzi klinicznej	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Trwała remisja kliniczna [¶]	14%	21%	16%

*Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w tygodniu 0 i tygodniu 2, i zostali zrandomizowani do otrzymywania placebo od tygodnia 6 do tygodnia 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisja kliniczna bez kortykosteroidów: pacjenci stosujący doustne kortykosteroidy w punkcie początkowym, którzy rozpoczęli odstawianie kortykosteroidów w tygodniu 6 i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w tygodniu 52. Liczebność poszczególnych grup pacjentów była następująca: n = 82 dla placebo, n = 82 dla wedolizumabu co 8 tygodni i n = 80 dla wedolizumabu co 4 tygodnie.

[¶]Trwała remisja kliniczna: remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt badania włącznie z wizytą końcową (tydzień 52).

Analizy eksploracyjne oceniły wpływ jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i leków immunomodulujących na indukcję remisji przez wedolizumab. Leczenie skojarzone, zwłaszcza w skojarzeniu z kortykosteroidami, wydaje się być skuteczniejsze w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna niż wedolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z jednocześnie podawanymi lekami immunomodulującymi, których wskaźnik remisji nieznacznie różni się od placebo. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 2 w tygodniu 6 wynosił 10% (różnica wobec placebo 2%; 95% CI: -6, 10) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 14%; 95% CI: -1, 29) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Wskaźnik remisji klinicznej w badaniu GEMINI 3 w tygodniu 6 i 10 wynosił odpowiednio 18% (różnica wobec placebo 3%; 95% CI: -7, 13) oraz 22% (różnica wobec placebo 8%; 95% CI: -3, 19) przy podawaniu bez kortykosteroidów w porównaniu do 20% (różnica wobec placebo 11%; 95% CI: 2, 20) oraz 35% (różnica wobec placebo 23%; 95% CI: 12, 33) przy podawaniu jednocześnie z kortykosteroidami. Działanie to obserwowano niezależnie od tego, czy podawano jednocześnie leki immunomodulujące, czy też nie.

Analizy eksploracyjne dostarczyły dodatkowych danych na temat głównych badanych subpopulacji. Około połowę populacji badania GEMINI 2 stanowili pacjenci z uprzednim brakiem skuteczności leczenia antagonistą TNF α . Wśród tych pacjentów, 28% otrzymujących wedolizumab co 8 tygodni, 27% otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie oraz 13% otrzymujących placebo uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 52. Poprawę odpowiedzi klinicznej uzyskano u odpowiednio 29%, 38% i 21% pacjentów, a remisję kliniczną bez kortykosteroidów uzyskano u odpowiednio 24%, 16% i 0% pacjentów.

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6 badania GEMINI 2 pozostali w badaniu i otrzymywali wedolizumab co 4 tygodnie. Poprawę odpowiedzi klinicznej zaobserwowano w tygodniu 10 i tygodniu 14 u większego odsetka pacjentów otrzymujących wedolizumab (odpowiednio 16% i 22%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 7% i 12%). Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy w zakresie remisji klinicznej pomiędzy grupami w ocenianych punktach czasowych. Analizy remisji klinicznej w tygodniu 52 u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi w tygodniu 6, ale uzyskali odpowiedź w tygodniu 10 lub tygodniu 14 wskazują, że u niereagujących pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna korzystne może być podanie dawki wedolizumabu w tygodniu 10.

Analizy eksploracyjne wykazały znaczącą klinicznie poprawę, jaka wystąpiła w grupach otrzymujących wedolizumab co 4 tygodnie i co 8 tygodni w badaniu GEMINI 2. Poprawa ta była statystycznie większa w porównaniu z grupą placebo od punktu początkowego do tygodnia 52.

w kwestionariuszach EQ-5D i EQ-5D VAS, łącznej oceny w skali IBDQ oraz podskali kwestionariusza IBDQ dotyczących objawów ze strony jelita i funkcjonowania ogólnego.

Badanie dodatkowe

Pacjenci w badaniu GEMINI 2, u których doszło do utraty odpowiedzi podczas leczenia wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, mogli uczestniczyć w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 23% uzyskało remisję kliniczną w tygodniu 28, a 32% pacjentów w tygodniu 52.

Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po otrzymaniu wedolizumabu w tygodniu 0 i 2 i zostali następnie randomizowani do grupy otrzymującej placebo (od tygodnia 6 do 52), w wyniku czego utracili odpowiedź kliniczną, mogli uczestniczyć w badaniu otwartym i otrzymywać wedolizumab co 4 tygodnie. Wśród tych pacjentów 46% chorych uzyskało remisję kliniczną po 28 tygodniach, a 41% pacjentów po 52 tygodniach.

W stanowiącym kontynuację otwartym badaniu remisja kliniczna i odpowiedź kliniczna były obserwowane u pacjentów do 196 tygodni.

Choroba Leśniowskiego-Crohna – wedolizumab do podawania podskórnego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu podawanego podskórnie w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik w skali CDAI od 220 do 450) wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniającym punkty końcowe skuteczności w 52 tygodniu (VISIBLE 2). Do badania VISIBLE 2 włączono pacjentów (n = 644) z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją jednej z konwencjonalnych terapii, w tym leczenia kortykosteroidami, lekami immunomodulującymi i (lub) antagonistami TNF α (w tym pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi). Dozwolone było jednocześnie podawanie stabilnych dawek doustnych aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących.

Pacjenci, którzy podczas otwartego badania klinicznego uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie wedolizumabem podawanym dożylnie w 6 tygodniu, kwalifikowali się do randomizacji. W celu oceny punktów końcowych 52 tygodnia 409 (64%) pacjentów zostało zrandomizowanych i leczonych w ramach podwójnie ślepej próby (2:1) w grupie otrzymującej wedolizumab podskórnie 108 mg (n = 275) lub placebo podskórnie (n = 134) co 2 tygodnie.

Wyjściowe dane demograficzne były podobne zarówno u pacjentów w grupach otrzymujących wedolizumab, jak i placebo. Wyjściowy wynik w skali CDAI wynosił > 330 (ciężka choroba Leśniowskiego-Crohna) u około 41% i $\leq$ 330 (umiarkowana choroba Leśniowskiego-Crohna) u około 59% pacjentów całej populacji badania.

Począwszy od 6 tygodnia pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku w skali CDAI o $\geq$ 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) i otrzymywali kortykosteroidy, byli zobowiązani do rozpoczęcia schematu zmniejszania dawki przyjmowanych kortykosteroidów. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją kliniczną (wynik w skali CDAI $\leq$ 150) w 52 tygodniu. Drugorzędownymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów ze zwiększoną odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie wyniku w skali CDAI o $\geq$ 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) w 52 tygodniu, odsetek pacjentów z remisją bez przyjmowania kortykosteroidów (pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku, którzy przegrali stosowanie kortykosteroidów i byli w fazie remisji klinicznej) w 52 tygodniu oraz odsetek pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni antagonistami TNF α , a którzy osiągnęli remisję kliniczną (wynik w skali CDAI $\leq$ 150) w 52 tygodniu.

W tabeli 8 przedstawiono wyniki dla pierwszorzędownych i drugorzędownych punktów końcowych.

Tabela 8. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu badania VISIBLE 2

Punkt końcowy*	Placebo [†] n = 134	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 275	Szacunkowa [‡] różnica w zakresie leczenia (95% CI) Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo	Wartość p [‡]
Remisja kliniczna [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Zwiększenie odpowiedzi klinicznej [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Remisja kliniczna u pacjentów nieleczonych antagonistą TNFα ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*Punkty końcowe są przedstawione w kolejności, w której przeprowadzono badanie stałej sekwencji w celu kontroli błędu typu 1 przy 5%

[†] Grupa placebo obejmuje pacjentów, którzy otrzymali dożylnie wedolizumab w 0 tygodniu i 2 tygodniu i zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo od 6 tygodnia do 52 tygodnia.

[‡] Szacunkowa ocena w zakresie różnic leczenia i wartości p dla wszystkich punktów końcowych na podstawie metody Cochrane'a-Mantela-Haenszela

[§] Remisja kliniczna: ocena w skali CDAI ≤ 150, w 52 tyg.

[#] Zwiększenie odpowiedzi klinicznej ≥ 100-punktowe zmniejszenie wyniku w skali CDAI w stosunku do wartości wyjściowej (tydzień 0) w 52 tygodniu

^{**} Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów: pacjenci przyjmujący doustne kortykosteroidy na początku badania, którzy przerwali przyjmowanie kortykosteroidów i byli w remisji klinicznej w 52 tygodniu. Liczba pacjentów przyjmujących doustne kortykosteroidy na początku badania wynosiła n = 44 w przypadku placebo i n = 95 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnio.

^{††} Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI ≤ 150, w 52 tygodniu) u pacjentów wcześniej nieleczonych antagonistami TNFα (n = 63 w grupie placebo; n = 107 w grupie otrzymującej wedolizumab podawany podskórnio)

^{‡‡} nominalna wartość p

NS = nieistotne statystycznie (2-punktowa wartość > 0,05)

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe analizowano w podgrupach pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα (42%; n = 170), pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie wcześniejszego leczenia antagonistami TNFα (51%; n = 210) oraz pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni antagonistą TNFα, ale leczenie nie zakończyło się niepowodzeniem (7%; n = 29). Wyniki badanych pacjentów leczonych placebo lub wedolizumabem podawanym podskórnio w tych podgrupach przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Tabela 9. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu u pacjentów nieleczonych wcześniej antagonistą TNFα w badaniu VISIBLE 2

Punkt końcowy	Placebo n = 63	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 107	Różnica w leczeniu (95% CI) Wedolizumab sc. w porównaniu do placebo
Remisja kliniczna	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Zwiększona odpowiedź kliniczna	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

^{**} Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα i stosowali doustnie kortykosteroidy na początku badania, n = 22 w przypadku placebo i n = 39 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnio

Tabela 10. Wyniki skuteczności w 52 tygodniu u pacjentów z niepowodzeniem leczenia antagonistą TNF α w badaniu VISIBLE 2

Punkt końcowy	Placebo n = 59	Wedolizumab sc. 108 mg co 2 tygodnie n = 151	Różnica w leczeniu (95% CI) Wedolizumab s.c. w porównaniu do placebo
Remisja kliniczna	28,8%	46,4%	17,6 (3,8, 31,4)
Zwiększona odpowiedź kliniczna	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8, 18,2)
Remisja bez stosowania kortykosteroidów**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2, 54,5)

**Pacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się wcześniejsze leczenie antagonistą TNF α i którzy stosowali doustne kortykosteroidy na początku badania, n = 20 w przypadku placebo i n = 52 w przypadku wedolizumabu podawanego podskórnie

HRQOL oceniano za pomocą IBDQ, narzędzia specyficznego dla choroby oraz kwestionariusza EQ5D (w tym EQ-5D VAS), który jest pomiarem ogólnym. Wydajność w pracy oceniano za pomocą kwestionariusza WPAI-CD. Poprawa w zakresie ocen kwestionariuszy IBDQ, EQ-5D i WPAI-CD w 52 tygodniu utrzymywała się w większym zakresie u pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnie niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Badanie dodatkowe

Pacjenci, którzy ukończyli badanie VISIBLE 2, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia wedolizumabem podawanym podskórnie u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Remisję kliniczną w otwartym badaniu dodatkowym zdefiniowano jako wynik wskaźnika Harvey-Bradshawa (HBI) < 4 punktów.

W tym otwartym badaniu dodatkowym obserwowano remisję kliniczną u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przez okres do 264 tygodni.

U pacjentów, którzy ukończyli badanie VISIBLE 2, którzy otrzymywali dożylne leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odsetek remisji klinicznej po 100 tygodniach leczenia (indukcyjne leczenie dożylne, a po nim podtrzymujące leczenie podskórne) w otwartym badaniu dodatkowym wynosił 58,2% (92/158).

Pacjenci uczestniczący w badaniu VISIBLE 2, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w 6 tygodniu, mieli otrzymać trzecią dawkę wedolizumabu w dawce 300 mg we wlewie dożylnym w 6 tygodniu. Spośród pacjentów, którzy otrzymali trzecią dawkę wedolizumabu w dawce 300 mg we wlewie dożylnym w 6 tygodniu, 65,1% (125/192) uzyskało odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w 14 tygodniu, mogli wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co 2 tygodnie. U tych pacjentów po 62 tygodniach leczenia (14 tygodni leczenia dożylnego i 48 tygodni leczenia podskórnego) odsetek remisji klinicznej wynosił 49,2% (58/118).

Pacjenci uczestniczący w badaniu VISIBLE 2, którzy przedterminowo przegrali swój udział w badaniu z powodu niepowodzenia leczenia, mogli także wziąć udział w otwartym badaniu dodatkowym i otrzymywać wedolizumab podawany podskórnie w dawce 108 mg co tydzień. Po 48 tygodniach leczenia podskórnego w otwartym badaniu dodatkowym odsetek remisji klinicznej wynosił 17,6% (12/68).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących wedolizumabu w 1 lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę wedolizumabu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Wchłanianie

U pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie w 30-minutowym wlewie dożylnym w tygodniach 0 i 2 średnie minimalne stężenie w surowicy w tygodniu 6 wynosiło 27,9 µg/ml ($SD \pm 15,51$) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 26,8 µg/ml ($SD \pm 17,45$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniach wedolizumabu podawanego dożylnie począwszy od tygodnia 6 pacjenci otrzymywali 300 mg wedolizumabu dożylnie co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 11,2 µg/ml ($SD \pm 7,24$) i 38,3 µg/ml ($SD \pm 24,43$). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło odpowiednio 13,0 µg/ml ($SD \pm 9,08$) i 34,8 µg/ml ($SD \pm 22,55$).

W badaniach u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzymujących wedolizumab podawany podskórnie, począwszy od 6 tygodnia, pacjenci otrzymywali 108 mg wedolizumabu co 2 tygodnie. Średnie minimalne stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiły 35,8 µg/ml ($SD \pm 15,2$) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 31,4 µg/ml ($SD \pm 14,7$) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Biodostępność wedolizumabu po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 108 mg w porównaniu do dożylnego podania pojedynczej dawki wynosiła około 75%. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosiła 7 dni (zakres od 3 do 14 dni), a średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) wynosiło 15,4 µg/ml ($SD \pm 3,2$).

Dystrybucja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że objętość dystrybucji wedolizumabu wynosi około 5 litrów. Nie oceniano wiązania wedolizumabu z białkami osocza. Wedolizumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie oczekuje się jego wiązania z białkami osocza.

Wedolizumab po podaniu dożylnym nie przekracza bariery krew-mózg. U zdrowych ochotników, którym podano dożylnie 450 mg wedolizumabu, nie stwierdzono jego obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Eliminacja

Analizy farmakokinetyki populacyjnej oparte na danych dotyczących podania dożylnego i podskórnego wskazują, że klirens wedolizumabu wynosi około 0,162 litra/dobę (na drodze eliminacji liniowej), a okres półtrwania w surowicy wynosi 26 dni. Dokładny szlak wydalania wedolizumabu jest nieznany. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że małe stężenie albumin, duża masa ciała oraz uprzednie leczenie lekami przeciwko TNF mogą zwiększać klirens wedolizumabu, jednakże zakres działania tych czynników nie jest uważany za klinicznie znaczący.

Liniowość

Wedolizumab wykazuje liniową farmakokinetykę przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1 µg/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek nie ma wpływu na klirens wedolizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzenia czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę wedolizumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceniających działanie rakotwórcze wedolizumabu u zwierząt, ponieważ nie ma modeli reakcji farmakologicznej dla przeciwciał monoklonalnych. W 13- i 26-tygodniowych badaniach toksykologicznych u gatunków wykazujących reakcję farmakologiczną (makak jawański) nie stwierdzono hiperplazji komórek ani immunomodulacji na poziomie ogólnoustrojowym, które mogłyby teoretycznie być wynikiem działania onkogenego. Ponadto nie stwierdzono wpływu wedolizumabu na wskaźnik proliferacji ani na cytotoksyczność w linii komórek ludzkiego nowotworu z ekspresją integryny $\alpha_4\beta_7$ w warunkach *in vitro*.

Nie przeprowadzono badań wedolizumabu dotyczących wpływu na płodność u zwierząt. Nie można ostatecznie ocenić wpływu na narządy rozrodcze samców w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich. Biorąc pod uwagę brak wiązania wedolizumabu z tkanką rozrodczą samców u małp i ludzi, i brak zaobserwowanych zmian płodności samców u myszy z wyłączonym genem integryny β_7 , nie oczekuje się, aby wedolizumab wywierał wpływ na płodność mężczyzn.

Podawanie wedolizumabu ciężarnym samicom makaka jawańskiego przez większość okresu ciąży nie spowodowało widocznego działania teratogenego ani nie miało wpływu na rozwój wewnątrzmaciczny lub pourodzeniowy potomstwa do wieku 6 miesięcy. Małe stężenie ($< 300 \mu\text{g/l}$) wedolizumabu wykryto w 28. dniu po porodzie w mleku 3 z 11 samic makaka jawańskiego, które otrzymywały wedolizumab w dawce 100 mg/kg co 2 tygodnie, natomiast nie wykryto go u zwierząt otrzymujących wedolizumab w dawce 10 mg/kg .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Sodu cytrynian dwuwodny (E 331)
L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). W celu ochrony przed światłem ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

W razie konieczności pojedynczą ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można przechowywać poza lodówką chronione przed światłem w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez okres do 7 dni. Nie używać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli pozostawały poza lodówką przez ponad 7 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań w strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I z przymocowaną cienkościenną igłą 27 G, 1,27 cm. Strzykawka ma gumową osłonę igły zamkniętą w plastikowej osłonie i gumowy korek.

Wedolizumab do podawania podskórnego w ampułko-strzykawce to jednorazowy zestaw do ręcznego wstrzykiwania leku. Każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w urządzenie zabezpieczające, które uruchamia się, aby wysunąć i zablokować osłonę igły po zakończeniu wstrzyknięcia.

Opakowania zawierające 1 lub 2 ampułko-strzykawki i opakowania zbiorcze zawierające 6 (6 opakowań z 1) ampułko-strzykawkę.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I z przymocowaną cienkościenną igłą 27 G, 1,27 cm. Strzykawka ma gumową osłonę igły zamkniętą w plastikowej osłonie i gumowy korek.

Wedolizumab do podawania podskórnego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym to jednorazowy zestaw do ręcznego wstrzykiwania leku. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest wyposażony w automatyczną osłonę igły, która wysuwa się i blokuje igłę po wyprowadzeniu urządzenia z miejsca wstrzyknięcia.

Opakowania z 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczami półautomatycznymi napełnionymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja podawania

Po wyjęciu ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lodówki należy odczekać 30 minut przed podaniem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową.

Nie należy pozostawiać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego narażonych na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.

Nie zamrażać. Nie używać, jeśli produkt został zamrożony.

Przed podaniem należy skontrolować roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii i odbarwień. Roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego. Nie używać ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli widoczne są cząstki materii lub odbarwienia.

Każda ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacz półautomatyczny przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/14/923/002: 1 ampułko-strzykawka

EU/1/14/923/003: 2 ampułko-strzykawki

EU/1/14/923/004 Opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) ampułko-strzykawk

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/14/923/005: 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

EU/1/14/923/006: 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

EU/1/14/923/007 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO (300 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
wedolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu.
Po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433). Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/001

13. NUMER SERII

Lot = Numer serii
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (300 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
wedolizumab

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO – AMPUŁKO-STRZYKAWKA (108 mg)
(OPRÓCZ OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
wedolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorb 80 (E 433), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Entyvio 108 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 AMPUŁKO-STRZYKAWKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
wedolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorb 80 (E 433), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 6 ampułko-strzykawk (6 opakowań x 1)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/004 (6 x 1 ampułko-strzykawka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Entyvio 108 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (BEZ BLUE BOX) – AMPUŁKO-STRZYKAWKA (108 mg)
(OPAKOWANIE ZBIORCZE)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
wedolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorb 80 (E 433), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka

Element opakowania zbiorczego - nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/004 (6x1 ampułko-strzykawka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Entyvio 108 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE - AMPUŁKO-STRZYKAWKA (108 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 108 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
wedolizumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (108 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Entyvio 108 mg do wstrzykiwań
wedolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,68 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO – WSTRZYKIWACZ PÓLAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY (108 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wedolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 108 mg wedolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), sodu cytrynian dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorb 80 (E 433), woda do wstrzykiwań. Dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony

2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnionych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony przechowywać w zewnętrznym pudełku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dania

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

EU/1/14/923/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Entyvio 108 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE FOLIOWE - WSTRZYKIWACZ PÓLAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY (108 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wedolizumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S (jako logo Takeda)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY (108 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Entyvio 108 mg do wstrzykiwań
wedolizumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,68 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wedolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniарce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio
3. Jak stosować lek Entyvio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Entyvio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje

Czym jest lek Entyvio

Lek Entyvio zawiera substancję czynną o nazwie wedolizumab. Wedolizumab należy do grupy leków biologicznych zwanych przeciwciałami monoklonalnymi (ang. monoclonal antibodies, MAb).

Jak działa lek Entyvio

Lek Entyvio blokuje białko znajdujące się na powierzchni białych krwinek powodujących stan zapalny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w chorobie Leśniowskiego-Crohna i zapaleniu zbiornika jelitowego. Zmniejsza to nasilenie stanu zapalnego.

W jakim celu stosuje się lek Entyvio

Lek Entyvio stosowany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów objawów:

- umiarkowanego lub ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- umiarkowanej lub ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna;
- umiarkowane lub ciężkie czynne przewlekłe zapalenie zbiornika jelitowego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą powodującą stan zapalny w obrębie jelita grubego. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w pierwszej kolejności leczony jest innymi lekami. Dopiero jeżeli nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą powodującą stan zapalny układu trawiennego. Pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna w pierwszej kolejności leczony jest innymi lekami. Jeżeli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, wówczas lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

Zapalenie zbiornika jelitowego

Zapalenie zbiornika jelitowego jest chorobą, która powoduje zapalenie błony wyściełającej zbiornik, który został utworzony podczas operacji w celu leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Jeśli u pacjenta występuje zapalenie zbiornika jelitowego, może on najpierw otrzymać antybiotykoterapię. Jeśli u pacjenta nie wystąpi dostateczna odpowiedź na antybiotyki lekarz może zalecić podawanie leku Entyvio w celu zmniejszenia objawów choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio

Kiedy nie stosować leku Entyvio

- jeśli pacjent ma uczulenie na wedolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma czynne ciężkie zakażenie, na przykład gruźlicę, zakażenie krwi, ciężką biegunkę i wymioty (zapalenie żołądka i jelit), zakażenie układu nerwowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Entyvio należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence podczas pierwszego podania leku i podczas leczenia, także pomiędzy kolejnymi dawkami:

- jeśli u pacjenta wystąpi nieostre lub podwójne widzenie lub utrata wzroku, trudności z mówieniem, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z utrzymaniem równowagi, utrzymujące się drętwienie, osłabienie lub utrata czucia, utrata pamięci lub splątanie. Mogą to być objawy **poważnego i mogącego doprowadzić do zgonu schorzenia mózgu**, znanego jako postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, **PML**),
- jeśli pacjent ma **zakażenie** lub uważa, że ma zakażenie – do objawów należą dreszcze, uporczywy kaszel lub wysoka gorączka. Niektóre zakażenia mogą stać się ciężkie i nawet doprowadzić do zgonu, jeśli nie będą leczone,
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy **reakcji alergicznej lub innej reakcji na wlew**, takie jak świszczący oddech, trudności w oddychaniu, pokrzywka, swędzenie, obrzęk lub zawroty głowy. Objawy te mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu wlewu. Dokładniejsze informacje na temat reakcji na wlew i reakcji alergicznych podane są w punkcie 4,
- jeśli pacjent ma otrzymać jakąkolwiek **szczepionkę** lub niedawno otrzymał szczepionkę. Lek Entyvio może wpłynąć na reakcję organizmu na szczepienie,
- jeśli pacjent ma chorobę nowotworową; należy poinformować o tym lekarza. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio,
- jeśli pacjent nie odczuwa żadnej poprawy, ponieważ w przypadku niektórych pacjentów z bardzo aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna może minąć nawet 14 tygodni, zanim wedolizumab zacznie działać.

Dzieci i młodzież

Lek Entyvio nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak informacji dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Entyvio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Leku Entyvio nie należy podawać razem z innymi lekami biologicznymi, które mogą osłabić układ odpornościowy, ponieważ nieznanym jest skutek takiego działania.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmował uprzednio:

- natalizumab (lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego) lub
- rytuksymab (lek stosowany w leczeniu pewnych typów nowotworów i reumatoidalnego zapalenia stawów).

Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Działanie leku Entyvio na kobiety w ciąży jest nieznane. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży. Pacjentka i lekarz powinni ustalić, czy korzyści z leczenia dla pacjentki wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla niej i jej dziecka.

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym unikały zajścia w ciążę w okresie stosowania leku Entyvio. Pacjentka powinna stosować odpowiednią metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, należy poinformować o tym lekarza. Lek Entyvio przenika do mleka matki. Brak wystarczających informacji co do tego, jak ten lek może wpływać na dziecko karmione piersią i produkcję mleka. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia lekiem Entyvio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi i maszyn. Niewielka część pacjentów doznaje zawrotów głowy po otrzymaniu leku Entyvio. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

Lek Entyvio zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 3,31 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce Entyvio 300 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Entyvio

Jaką dawkę leku Entyvio pacjent otrzyma

Schemat leczenia lekiem Entyvio jest taki sam dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna i zapalenia zbiornika jelitowego.

Zalecana dawka to 300 mg produktu Entyvio podawana w następujący sposób (patrz tabela poniżej):

Numer dawki (wlewu)	Czas podania dawki (wlewu)
Dawka 1	tydzień 0
Dawka 2	2 tygodnie po dawce 1
Dawka 3	6 tygodni po dawce 1
Kolejne dawki	Co 8 tygodni

W zależności od reakcji pacjenta na leczenie lekiem Entyvio lekarz może zmienić schemat stosowania leku.

- Lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w postaci wlewu kroplowego do żyły w ramieniu (wlew dożylny) przez około 30 minut.

- W przypadku 2 pierwszych wlewów lekarz lub pielęgniarka będzie obserwować dokładnie pacjenta podczas wlewu i przez około 2 godziny po jej zakończeniu. Przy kolejnych wlewach (po pierwszych 2) pacjent będzie obserwowany podczas wlewu i przez około 1 godzinę po jej zakończeniu.

Pominięcie zastosowania leku Entyvio

W razie zapomnienia lub pominięcia wizyty w celu otrzymania wlewu, należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę.

Przerwanie stosowania leku Entyvio

Nie wolno przerywać stosowania leku Entyvio bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi:

- reakcje uczuleniowe (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych osób) - do objawów mogą należeć: świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, pokrzywka, świąd skóry, opuchlizna, nudności, ból w miejscu wlewu, zaczerwienienie skóry,
- zakażenia (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 leczonych osób) - do objawów mogą należeć: dreszcze lub drżenie, wysoka gorączka lub wysypka.

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **możliwie jak najszybciej** powiedzieć o tym lekarzowi:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- przeziębienie;
- ból stawów;
- ból głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie płuc;
- zakażenie jelita grubego bakterią *Clostridium difficile*;
- gorączka;
- zakażenie dolnych dróg oddechowych;
- zmiany w czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi);
- zmęczenie;
- kaszel;
- grypa;
- ból pleców;
- ból gardła;
- zakażenie zatok;
- swędzenie;
- wysypka i zaczerwienienie;
- ból w kończynie;
- skurcze mięśni;
- osłabienie mięśniowe;

- zakażenie gardła;
- grypa żołądkowa;
- zakażenie odbytu;
- ból odbytu;
- twarde stolce;
- wzdęcia;
- oddawanie wiatrów;
- wysokie ciśnienie krwi;
- kłucie lub swędzenie;
- zgaga;
- hemoroidy;
- przekrwienie błony śluzowej nosa;
- wyprysk (egzema);
- nocne poty;
- trądzik (krosty);
- krwawienie z odbytu;
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej;
- pólpasiec.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaczerwienienie i tkliwość mieszków włosowych;
- zakażenie drożdżakowe gardła i jamy ustnej;
- zakażenie pochwy;
- niewyraźne widzenie (utrata ostrości widzenia).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- nagła, ciężka reakcja alergiczna, która może powodować: trudności w oddychaniu, opuchliznę, zwiększoną częstość akcji serca, pocenie się, spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy, utratę przytomności i zapaść (reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny);
- zapalenie wątroby. Objawami zapalenia wątroby mogą być: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka), ból po prawej stronie brzucha, siniaki.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- choroba płuc powodująca duszność (śródmiażdżowa choroba płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Entyvio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na etykiecie po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek Entyvio podawany jest przez lekarza lub pielęgniarkę, w związku z czym pacjent nie powinien mieć potrzeby przechowywania ani obchodzenia się z tym lekiem.

Lek Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać fiolkę w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Rozpuszczone i rozcieńczone roztwory: Zużyć natychmiast. Jeżeli nie jest to możliwe, rozpuszczony roztwór można przechowywać w fiolce maksymalnie przez 8 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C. Roztwór rozcieńczony w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25 °C lub przez maksymalnie 24 godziny w lodówce (2 °C–8 °C), lub maksymalnie przez 12 godzin w temperaturze pokojowej i w lodówce przez łączny czas wynoszący nie więcej niż 24 godziny. Ten 24-godzinny okres przechowywania może obejmować maksymalnie 8 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C dla roztworu po rekonstytucji w fiolce oraz maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20 °C–25 °C dla rozcieńczonego roztworu w worku infuzyjnym z zaznaczeniem, że worek infuzyjny musi być przechowywany w lodówce (2 °C–8 °C) do końca 24-godzinnego okresu przechowywania. Należy odjąć cały czas przechowywania rozpuszczonego roztworu w fiolce od czasu, przez jaki roztwór może być przechowywany w worku infuzyjnym.

Nie zamrażać.

Nie używać tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się jakiegokolwiek cząstki stałe lub przebarwienie (roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Entyvio

- **Substancją czynną** leku jest wedolizumab. Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu.
- **Pozostałe składniki** to: L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, sacharoza i polisorbat 80 (E 433). Patrz punkt 2 „Lek Entyvio zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek Entyvio i co zawiera opakowanie

- Lek Entyvio jest to biały lub białawy proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostarczany w szklanej fiolce zamkniętej gumowym korkiem i plastikową nakładką.
- Każde opakowanie leku Entyvio zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Ulotka ta dostępna jest też w wersji dla pacjentów niewidomych lub słabowidzących; można zwrócić się o taką ulotkę do odpowiedniego miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcja rekonstytucji i wykonania wlewu

1. Podczas przygotowywania roztworu Entyvio do wlewu dożylnego należy stosować zasady aseptyki.
2. Zdjąć z fiolki odrywając plastikową nakładkę i przetrzeć fiolkę gazikiem nasączonym alkoholem. Wedolizumab należy poddać rekonstytucji przy użyciu igły o rozmiarze 21-25 G w 4,8 ml jałowej wody do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C).
3. Wkłuć igłę do fiolki przez środek korka i skierować strumień płynu na ściankę fiolki, aby uniknąć nadmiernego pienienia.
4. Delikatnie poruszać fiolką ruchem obrotowym przez co najmniej 15 sekund. Nie wstrząsać energicznie i nie odwracać fiolki.
5. Pozostawić fiolkę na okres do 20 minut w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C), aby umożliwić rozpuszczenie i opadnięcie piany; w tym czasie fiolkę można poruszać ruchem obrotowym i należy sprawdzać, czy proszek uległ rozpuszczeniu. Jeżeli nie rozpuści się całkowicie w ciągu 20 minut, odczekać jeszcze 10 minut.
6. Przed rozpuszczeniem należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząsteczek stałych ani nie jest przebarwiony. Roztwór powinien być przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego i wolny od jakichkolwiek cząstek stałych. Nie wolno podawać rekonstruowanego roztworu o nietypowym kolorze lub zawierającego cząstki stałe.
7. Po rozpuszczeniu należy 3 razy delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem.
8. Natychmiast pobrać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio przy użyciu strzykawki z igłą 21-25 G.
9. Dodać 5 ml (300 mg) rekonstruowanego roztworu produktu Entyvio do 250 ml jałowego, 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i delikatnie zamieszać workiem do infuzji (nie ma potrzeby pobierania 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań z worka do infuzji przed dodaniem roztworu Entyvio). Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do wlewu roztworu ani do zestawu do podawania wlewu. Podawać roztwór we wlewie przez 30 minut.

Po rekonstytucji należy zużyć roztwór do wlewu jak najszybciej.

	Warunki przechowywania	
	Lodówka (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Roztwór po rekonstytucji w fiolce	8 godzin	Nie przechowywać ¹
Roztwór po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań	24 godziny ^{2,3}	12 godzin ²

¹Dopuszcza się przeznaczenie maksymalnie 30 minut na rekonstytucję roztworu

²Ten okres zakłada natychmiastowe rozcieńczenie sporządzonego roztworu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i jego przechowywanie wyłącznie w worku infuzyjnym. Okres, przez jaki roztwór po rekonstytucji był przechowywany w fiolce, należy odjąć od okresu, przez jaki roztwór może być przechowywany w worku infuzyjnym.

³Ten okres może obejmować maksymalnie 12 godzin w temperaturze 20 °C-25 °C.

Nie zamrażać. Nie przechowywać żadnej niezużytej części roztworu po rekonstytucji lub roztworu do wlewu do późniejszego użycia.

Każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce wedolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio
3. Jak stosować lek Entyvio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Entyvio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje

Czym jest lek Entyvio

Lek Entyvio zawiera substancję czynną o nazwie wedolizumab. Wedolizumab należy do grupy leków biologicznych zwanych przeciwciałami monoklonalnymi (ang. monoclonal antibodies, MAb).

Jak działa lek Entyvio

Lek Entyvio blokuje białko znajdujące się na powierzchni białych krwinek powodujących stan zapalny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Zmniejsza to nasilenie stanu zapalnego.

W jakim celu stosuje się lek Entyvio

Lek Entyvio stosowany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów objawów:

- umiarkowanego lub ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- umiarkowanej lub ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą powodującą stan zapalny w obrębie jelita grubego. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w pierwszej kolejności leczony jest innymi lekami. Jeżeli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, wówczas lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną powodującą stan zapalny układu trawiennego. Pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna najpierw leczony jest innymi lekami. Jeżeli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, wówczas lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio

Kiedy nie stosować leku Entyvio:

- jeśli pacjent ma uczulenie na wedolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma czynne ciężkie zakażenie, na przykład gruźlicę, zakażenie krwi, ciężką biegunkę i wymioty (zapalenie żołądka i jelit), zakażenie układu nerwowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Entyvio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce podczas pierwszego zastosowania leku i podczas leczenia, także pomiędzy kolejnymi dawkami:

- jeśli u pacjenta wystąpi nieostre lub podwójne widzenie lub utrata wzroku, trudności z mówieniem, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z utrzymaniem równowagi, utrzymujące się drętwienie, osłabienie lub utrata czucia, utrata pamięci lub splątanie. Mogą to być objawy **poważnego i mogącego doprowadzić do zgonu schorzenia mózgu**, znanego jako postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML),
- jeśli pacjent ma **zakażenie** lub uważa, że ma zakażenie – do objawów należą dreszcze, uporczywy kaszel lub wysoką gorączkę. Niektóre zakażenia mogą stać się ciężkie i nawet doprowadzić do zgonu, jeśli nie będą leczone,
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy **reakcji alergicznej**, takie jak świszczący oddech, trudności w oddychaniu, pokrzywka, swędzenie, obrzęk lub zawroty głowy. Dokładniejsze informacje na temat reakcji alergicznych podane są w punkcie 4,
- jeśli pacjent ma otrzymać jakąkolwiek **szczepionkę** lub niedawno otrzymał szczepionkę. Lek Entyvio może wpłynąć na reakcję organizmu na szczepienie,
- jeśli pacjent ma chorobę nowotworową; należy poinformować o tym lekarza. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio,
- jeśli pacjent nie odczuwa żadnej poprawy, ponieważ w przypadku niektórych pacjentów z bardzo aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna może minąć nawet 14 tygodni, zanim wedolizumab zacznie działać.

Dzieci i młodzież

Lek Entyvio nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak informacji dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Entyvio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Leku Entyvio nie należy podawać razem z innymi lekami biologicznymi, które mogą osłabić układ odpornościowy, ponieważ nieznanym jest skutek takiego działania.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmował uprzednio:

- natalizumab (lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego) lub
- rytuksymab (lek stosowany w leczeniu pewnych typów nowotworów i reumatoidalnego zapalenia stawów).

Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Działanie leku Entyvio na kobiety w ciąży jest nieznane. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży. Pacjentka i lekarz powinni ustalić, czy korzyści z leczenia dla pacjentki wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla niej i jej dziecka.

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym unikały zajścia w ciążę w okresie stosowania leku Entyvio. Pacjentka powinna stosować odpowiednią metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, należy poinformować o tym lekarza. Lek Entyvio przenika do mleka matki. Brak wystarczających informacji co do tego, jak ten lek może wpływać na dziecko karmione piersią i produkcję mleka. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia lekiem Entyvio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi i maszyn. Niewielka część pacjentów doznaje zawrotów głowy po otrzymaniu leku Entyvio. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Entyvio zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 1,48 mg polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce Entyvio 108 mg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Entyvio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Wcześniej pacjent lub opiekun otrzyma szkolenie, jak podawać lek Entyvio w zastrzyku podskórnym (podanie podskórne).

Jaką dawkę leku Entyvio pacjent otrzyma

Schemat leczenia lekiem Entyvio jest taki sam dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i dla choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zalecana dawka to 108 mg leku Entyvio podawanego podskórnym co 2 tygodnie.

- Na początku leczenia lekarz będzie podawać początkowe dawki leku Entyvio w postaci wlewu kroplowego do żyły w ramieniu (wlew dożylny) przez około 30 minut.

- Po co najmniej 2 wlewach dożylnych można rozpocząć podawanie leku Entyvio podskórnie. Pierwsze podanie podskórne zostaje wykonane w czasie kolejnego zaplanowanego wlewu dożylnego, a następnie co 2 tygodnie.

Wstrzykiwanie leku Entyvio

Podanie podskórne można wykonywać samodzielnie lub może je wykonywać opiekun po uzyskaniu przeszkolenia, jak je wykonywać. Instrukcje podano na końcu niniejszej ulotki.

Pominięcie przyjęcia leku Entyvio

W przypadku pominięcia podania dawki leku, należy jak najszybciej wstrzyknąć kolejną dawkę, a następnie podawać wstrzyknięcie co 2 tygodnie.

Przerwanie stosowania leku Entyvio

Nie wolno przerywać stosowania leku Entyvio bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy **niewzłocznie** powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- reakcje uczuleniowe (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych osób) – do objawów mogą należeć: świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, pokrzywka, świąd skóry, opuchlizna, nudności, zaczerwienienie skóry,
- zakażenia (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 leczonych osób) - do objawów mogą należeć: dreszcze lub drżenie, wysoka gorączka lub wysypka.

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **możliwie jak najszybciej** powiedzieć o tym lekarzowi:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- przeziębienie;
- ból stawów;
- ból głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie płuc;
- zakażenie jelita grubego bakterią *Clostridium difficile*
- gorączka;
- zakażenie dolnych dróg oddechowych;
- zmiany w czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi);
- zmęczenie;
- kaszel;
- grypa;
- ból pleców;
- ból gardła;
- zakażenie zatok;
- swędzenie;
- wysypka i zaczerwienienie;

- ból w kończynie;
- skurcze mięśni;
- osłabienie mięśniowe;
- zakażenie gardła;
- grypa żołądkowa;
- zakażenie odbytu;
- ból odbytu;
- twarde stolce;
- wzdęcia;
- oddawanie wiatrów;
- wysokie ciśnienie krwi;
- kłucie lub swędzenie;
- zgaga;
- hemoroidy;
- przekrwienie błony śluzowej nosa;
- wyprysk (egzema);
- nocne poty;
- trądzik (krosty);
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- półpasiec.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaczerwienienie i tkliwość cebulek włosowych;
- zakażenie drożdżakowe gardła i jamy ustnej;
- zakażenie pochwy;
- niewyraźne widzenie (utrata ostrości widzenia).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- nagła, ciężka reakcja alergiczna, która może powodować: trudności w oddychaniu, opuchlizna, zwiększoną częstość akcji serca, pocenie się, spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy, utratę przytomności i zapaść (reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny);
- zapalenie wątroby. Objawami zapalenia wątroby mogą być: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka), ból po prawej stronie brzucha, siniaki.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- choroba płuc powodująca duszność (śródmiażdżowa choroba płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Entyvio

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na etykiecie po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

- Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać ampułko-strzykawkę(-i) w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem. W razie konieczności jedną ampułko-strzykawkę można przechowywać poza lodówką chroniąc ją przed światłem w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez okres do 7 dni. Nie używać strzykawki, jeśli pozostawała poza lodówką przez dłużej niż 7 dni.
- Nie zamrażać. Nie pozostawiać w miejscu narażonym na bezpośrednie promienie słoneczne.
- Nie używać tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się jakiegokolwiek cząstki stałe lub przebarwienie (roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego).
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Entyvio

- **Substancją czynną** leku jest wedolizumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu.
- **Pozostałe składniki** to: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), cytrynian sodu dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera sól” i „Lek Entyvio zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek Entyvio i co zawiera opakowanie

- Lek Entyvio jest to bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań dostarczany w szklanej ampułko-strzykawce z urządzeniem zabezpieczającym igłę, które aktywuje się w celu wysunięcia i zablokowania osłony nad igłą po zakończeniu wstrzyknięcia. Strzykawka ma gumową osłonę igły zamkniętą w plastikowej osłonie i gumowy korek.
- Lek Entyvio jest dostępny w pudełkach zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki i w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 (6x1) ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Ulotka ta dostępna jest też w wersji dla pacjentów niewidomych lub słabowidzących; można zwrócić się o taką ulotkę do odpowiedniego miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

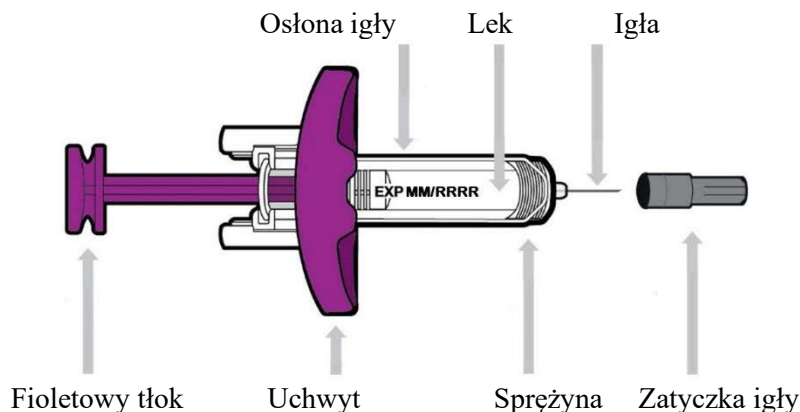
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcja stosowania:

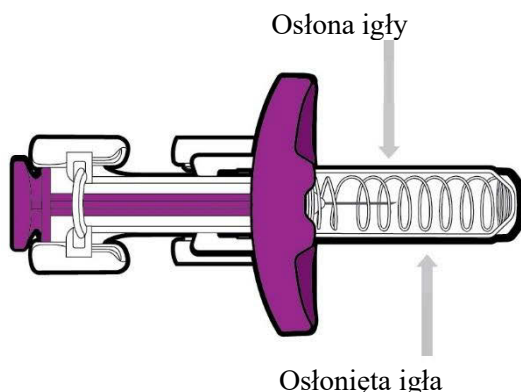
Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy przeczytać poniższe instrukcje i ich przestrzegać. Przed pierwszym podaniem leku przez pacjenta lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni pokazać pacjentowi, jak używać ampułko-strzykawki z lekiem Entyvio.

Ampułko-strzykawka z jedną dawką leku Entyvio

Przed użyciem



Po użyciu



Każda ampułko-strzykawka ma osłonę igły. Osłona automatycznie zakrywa igłę po wciśnięciu tłoka do oporu i jego zwolnieniu.

1) Umieścić przedmioty wymagane do wstrzyknięcia na czystej, płaskiej powierzchni

- Wyjąć pudełko z ampułko-strzykawką z lodówki.
 - W przypadku otwierania pudełka po raz pierwszy należy sprawdzić, czy jest ono prawidłowo zamknięte. **Nie** używać ampułko-strzykawki(-ek), jeśli jakiegokolwiek zabezpieczenia przed otwarciem pudełka są przerwane lub ich brak.
 - Należy sprawdzić termin ważności (EXP) na pudełku. **Nie** używać po upływie terminu ważności podanego na pudełku.
 - Wyjąć jedną ampułko-strzykawkę z pudełka. Pozostałe ampułko-strzykawki przechowywać w pudełku w lodówce.

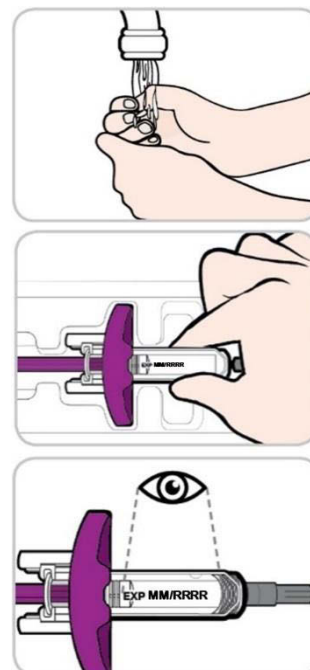
- Odczekać **30 minut**, aby ampułko-strzykawka osiągnęła temperaturę pokojową.
 - **Nie** ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób.
 - **Nie** pozostawiać jej w miejscu narażonym na bezpośrednie promienie słoneczne.
 - **Nie** wyjmować ampułko-strzykawki z tacy aż do czasu gotowości do wstrzyknięcia.
- Ponadto potrzebne będą:
 - Wacik nasączony alkoholem
 - Waciki lub gazik
 - Pojemniki na ostre przedmioty

Odczekać 30 minut



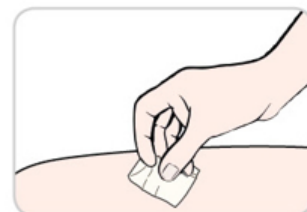
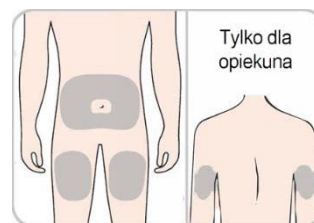
2) Otworzyć i sprawdzić ampułko-strzykawkę

- Umyć ręce
- Zerwać papierową warstwę z tacy i wyjąć ampułko-strzykawkę chwytając ją za korpus.
 - **Nie** dotykać ani nie podnosić za fioletowy tłok.
 - **Nie** zdejmować zatyczki igły do czasu gotowości do wstrzyknięcia.
- Obejrzeć ampułko-strzykawkę pod kątem uszkodzeń.
 - **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli jakkolwiek jej część jest uszkodzona.
- Sprawdzić termin ważności na ampułko-strzykawce.
 - **Nie** używać po upływie terminu ważności podanego na ampułko-strzykawce.
- Sprawdzić lek. Powinien być bezbarwny do żółtego.
 - **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli lek jest mętny lub widoczne są w nim cząstki materii.
- Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza, co jest naturalnym zjawiskiem.
 - **Nie** podejmować próby usunięcia pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki.
 - **Nie** wstrząsać.



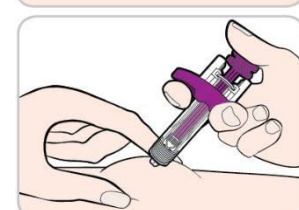
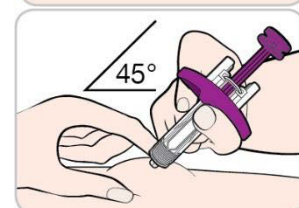
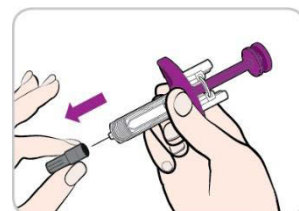
3) Przygotować miejsca wstrzyknięcia

- **Wybrać 1 miejsce wstrzyknięcia** na odsłoniętej skórze spośród poniższych.
 - Przednia część uda lub
 - Obszar brzucha z wyjątkiem 5 cm obszaru wokół pępka lub
 - Tylna górna część ramienia (jedynie gdy wstrzyknięcie wykona opiekun)
- Każde wstrzyknięcie należy wykonywać w nowym miejscu lub w innym obszarze wcześniej użytego miejsca wstrzyknięcia.
 - **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscu znamion, blizn, zasinień lub wrażliwej, twardej, zaczerwienionej lub uszkodzonej skóry.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić skórę do wyschnięcia.
 - Przed wstrzyknięciem **nie** dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia.



4) Wykonać wstrzyknięcie leku Entyvio

- Zsunąć prostym ruchem zatyczkę igły.
 - **Nie** dotykać ani nie odciągać fioletowego tłoka.
 - Na końcu igły może być widoczna kropla płynu. Jest to normalne.
 - **Nie** dotykać ani nie zakładać ponownie zatyczki igły.
 - **Nie** używać upuszczonej ampułko-strzykawki.
 - **Nie** używać ampułko-strzykawki ze zgiętą lub złamaną igłą.
- Wyrzucić zatyczkę.
- Należy trzymać ampułko-strzykawkę jedną ręką, a drugą ręką uchwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia.
 - Przytrzymać fałd skóry aż do zakończenia wstrzyknięcia.
- Igłę wprowadzać w fałd skóry pod kątem około **45 stopni** aż do jej końca.
- **Wcisnąć tłok do oporu** aż do wstrzyknięcia całego leku.
 - Utrzymywać nacisk na tłok i wyjąć igłę ze skóry.
- **Zdjąć kciuk z tłoka**, umożliwiając osłonie igły jej zakrycie.
- W miejscu wstrzyknięcia może być widoczna niewielka ilość krwi. Jeśli obecna jest krew, należy przycisnąć to miejsce wacikiem lub gazikiem.



5) Wyrzucić zużyty materiał

- Bezpośrednio po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę w pudełku odpornym na przedziurawienie, np. w pojemniku na ostre przedmioty.
 - Zawartość pojemnika na ostre przedmioty usuwać zgodnie z obowiązującymi lokalnie przepisami prawa.
- Pozostałe materiały można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wedolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio
3. Jak stosować lek Entyvio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Entyvio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Entyvio i w jakim celu się go stosuje

Czym jest lek Entyvio

Lek Entyvio zawiera substancję czynną o nazwie wedolizumab. Wedolizumab należy do grupy leków biologicznych zwanych przeciwciałami monoklonalnymi (ang. monoclonal antibodies, MAb).

Jak działa lek Entyvio

Lek Entyvio blokuje białko znajdujące się na powierzchni białych krwinek powodujących stan zapalny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna. Zmniejsza to nasilenie stanu zapalnego.

W jakim celu stosuje się lek Entyvio

Lek Entyvio stosowany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów objawów:

- umiarkowanego lub ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- umiarkowanej lub ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą powodującą stan zapalny w obrębie jelita grubego. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego najpierw leczony jest innymi lekami. Jeżeli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, wówczas lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną powodującą stan zapalny układu trawiennego. Pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna najpierw leczony jest innymi lekami. Jeżeli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki lub źle toleruje te leki, wówczas lekarz może zastosować lek Entyvio w celu złagodzenia objawów choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Entyvio

Kiedy nie stosować leku Entyvio:

- jeśli pacjent ma uczulenie na wedolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma czynne ciężkie zakażenie, na przykład gruźlicę, zakażenie krwi, ciężką biegunkę i wymioty (zapalenie żołądka i jelit), zakażenie układu nerwowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Entyvio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce podczas pierwszego zastosowania leku i podczas leczenia, także pomiędzy kolejnymi dawkami:

- jeśli u pacjenta wystąpi nieostre lub podwójne widzenie lub utrata wzroku, trudności z mówieniem, osłabienie rąk lub nóg, zmiana sposobu chodzenia lub problemy z utrzymaniem równowagi, utrzymujące się drętwienie, osłabienie lub utrata czucia, utrata pamięci lub splątanie. Mogą to być objawy **poważnego i mogącego doprowadzić do zgonu schorzenia mózgu**, znanego jako postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML),
- jeśli pacjent ma **zakażenie** lub uważa, że ma zakażenie - do objawów należą objawy obejmują dreszcze, uporczywy kaszel lub wysoką gorączkę. Niektóre zakażenia mogą stać się ciężkie i nawet doprowadzić do zgonu, jeśli nie będą leczone,
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy **reakcji alergicznej**, takie jak świszczący oddech, trudności w oddychaniu, pokrzywka, swędzenie, obrzęk lub zawroty głowy. Dokładniejsze informacje na temat reakcji alergicznych podane są w punkcie 4,
- jeśli pacjent ma otrzymać jakąkolwiek **szczepionkę** lub niedawno otrzymał szczepionkę. Lek Entyvio może wpłynąć na reakcję organizmu na szczepienie,
- jeśli pacjent ma chorobę nowotworową; należy poinformować o tym lekarza. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio,
- jeśli pacjent nie odczuwa żadnej poprawy, ponieważ w przypadku niektórych pacjentów z bardzo aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna może minąć nawet 14 tygodni, zanim wedolizumab zacznie działać.

Dzieci i młodzież

Lek Entyvio nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak informacji dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Entyvio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Leku Entyvio nie należy podawać razem z innymi lekami biologicznymi, które mogą osłabić układ odpornościowy, ponieważ nieznany jest skutek takiego działania.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmował uprzednio

- natalizumab (lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego) lub
- rytuksymab (lek stosowany w leczeniu pewnych typów nowotworów i reumatoidalnego zapalenia stawów).

Lekarz zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek Entyvio.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Działanie leku Entyvio na kobiety w ciąży jest nieznane. W związku z tym nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży. Pacjentka i lekarz powinni ustalić, czy korzyści z leczenia dla pacjentki wyraźnie przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla niej i jej dziecka.

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym unikały zajścia w ciążę w okresie stosowania leku Entyvio. Pacjentka powinna stosować odpowiednią metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 4,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, należy poinformować o tym lekarza. Lek Entyvio przenika do mleka matki. Brak wystarczających informacji co do tego, jak ten lek może wpływać na dziecko karmione piersią i produkcję mleka. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia lekiem Entyvio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi i maszyn. Niewielka część pacjentów doznaje zawrotów głowy po otrzymaniu leku Entyvio. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy maszyn.

Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Entyvio zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 1,48 mg polisorbatu 80 w każdym wstrzykiwaczu półautomatycznym Entyvio 108 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Entyvio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Wcześniej pacjent lub opiekun otrzyma szkolenie, jak podawać lek Entyvio w zastrzyku podskórnym (podanie podskórne).

Jaką dawkę leku Entyvio pacjent otrzyma

Schemat leczenia lekiem Entyvio jest taki sam dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i dla choroby Leśniowskiego-Crohna.

Zalecana dawka to 108 mg leku Entyvio podawanego podskórnym co 2 tygodnie.

- Na początku leczenia lekarz będzie podawać początkowe dawki leku Entyvio w postaci wlewu kroplowego do żyły w ramieniu (wlew dożylny) przez około 30 minut.
- Po co najmniej 2 wlewach dożylnych można rozpocząć podawanie leku Entyvio podskórnym. Pierwsze podanie podskórne zostaje wykonane w czasie kolejnego zaplanowanego wlewu dożylnego, a następnie co 2 tygodnie.

Wstrzykiwanie leku Entyvio

Wstrzyknięcia podskórne można wykonywać samodzielnie lub może je wykonywać opiekun po uzyskaniu przeszkolenia, jak je wykonywać. Instrukcje podano na końcu niniejszej ulotki.

Pominięcie przyjęcia leku Entyvio

W przypadku pominięcia podania dawki leku, należy jak najszybciej wstrzyknąć kolejną dawkę, a następnie podawać wstrzyknięcie co 2 tygodnie.

Przerwanie stosowania leku Entyvio

Nie wolno przerywać stosowania leku Entyvio bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy **niewzłocznie** powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- reakcje uczuleniowe (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 leczonych osób): do objawów mogą należeć: świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, pokrzywka, świąd skóry, opuchlizna, nudności, zaczerwienienie skóry,
- zakażenia (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 leczonych osób): do objawów mogą należeć: dreszcze lub drżenie, wysoka gorączka lub wysypka.

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy **możliwie jak najszybciej** powiedzieć o tym lekarzowi:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- przeziębienie;
- ból stawów;
- ból głowy.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie płuc;
- zakażenie jelita grubego bakterią *Clostridium difficile*;
- gorączka;
- zakażenie dolnych dróg oddechowych;
- zmiany w czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w badaniach krwi);
- zmęczenie;
- kaszel;
- grypa;
- ból pleców;
- ból gardła;
- zakażenie zatok;
- swędzenie;
- wysypka i zaczerwienienie;
- ból w kończynie;
- skurcze mięśni;
- osłabienie mięśniowe;
- zakażenie gardła;
- grypa żołądkowa;
- zakażenie odbytu;
- ból odbytu;

- twarde stolce;
- wzdęcia;
- oddawanie wiatrów;
- wysokie ciśnienie krwi;
- kłucie lub swędzenie;
- zgaga;
- hemoroidy;
- przekrwienie błony śluzowej nosa;
- wyprysk (egzema);
- nocne poty;
- trądzik (krosty);
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- pólpasiec.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaczerwienienie i tkliwość mieszków włosowych;
- zakażenie drożdżakowe gardła i jamy ustnej;
- zakażenie pochwy;
- niewyraźne widzenie (utrata ostrości widzenia).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- nagła, ciężka reakcja alergiczna, która może powodować: trudności w oddychaniu, opuchlizna, zwiększoną częstość akcji serca, pocenie się, spadek ciśnienia krwi, zawroty głowy, utratę przytomności i zapaść (reakcja anafilaktyczna i wstrząs anafilaktyczny);
- zapalenie wątroby. Objawami zapalenia wątroby mogą być: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczka), ból po prawej stronie brzucha, siniaki.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- choroba płuc powodująca duszność (śródmiażdżowa choroba płuc).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Entyvio

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i na etykiecie po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać wstrzykiwacz(-e) półautomatyczny(-e) napełniony(-e) w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem. W razie konieczności jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można przechowywać poza lodówką chroniąc go przed światłem w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez okres do 7 dni. Nie używać strzykawki, jeśli pozostawała poza lodówką przez dłuższą niż 7 dni.
- Nie zamrażać. Nie pozostawiać w miejscu narażonym na bezpośrednie promienie słoneczne.

- Nie używać tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się jakiegokolwiek cząstki stałe lub przebarwienie (roztwór powinien być bezbarwny do jasnożółtego).
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Entyvio

- **Substancją czynną** leku jest wedolizumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 108 mg wedolizumabu.
- **Pozostałe składniki** to: kwas cytrynowy jednowodny (E 330), cytrynian sodu dwuwodny (E 331), L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera sól” i „Lek Entyvio zawiera polisorbat 80”

Jak wygląda lek Entyvio i co zawiera opakowanie

- Lek Entyvio jest to bezbarwny do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań dostarczany w szklanym wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, wyposażonym w automatyczną osłonę igły, która wysuwa się i blokuje igłę po wyjęciu urządzenia z miejsca wstrzyknięcia.
- Lek Entyvio jest dostępny w pudełkach zawierających 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Ulotka ta dostępna jest też w wersji dla pacjentów niewidomych lub słabowidzących; można zwrócić się o taką ulotkę do odpowiedniego miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

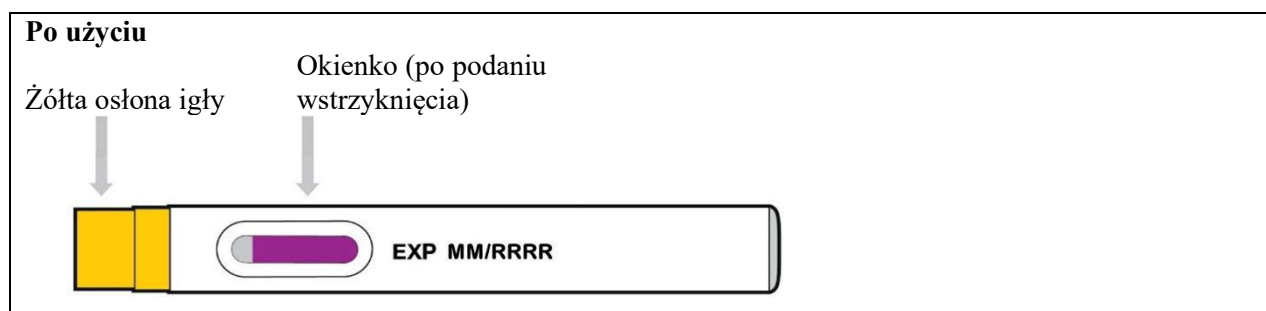
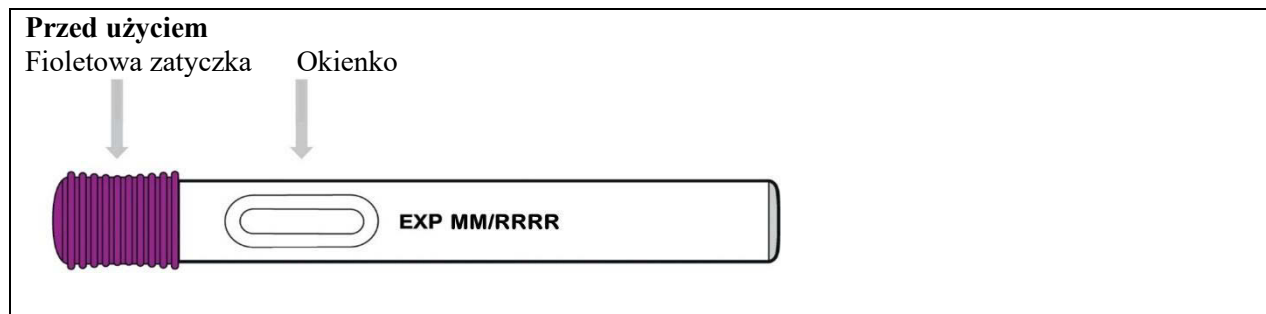
Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu

Instrukcja stosowania:

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy przeczytać poniższe instrukcje i ich przestrzegać. Przed pierwszym podaniem leku przez pacjenta lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni pokazać pacjentowi, jak używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem Entyvio.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z jedną dawką leku Entyvio



1) Umieścić przedmioty wymagane do wstrzyknięcia na czystej, płaskiej powierzchni

Wyjąć pudełko ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym z lodówki.

- W przypadku otwierania pudełka po raz pierwszy należy sprawdzić, czy jest ono prawidłowo zamknięte. **Nie** używać wstrzykiwacza(-y) półautomatycznego(-ych) napełnionego(-ych), jeśli jakiegokolwiek zabezpieczenia przed otwarciem pudełka są przerwane lub ich brak.
- Należy sprawdzić termin ważności (EXP) na pudełku. **Nie** używać po upływie terminu ważności podanego na pudełku.
- Wyjąć jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z pudełka. Pozostałe wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione przechowywać w pudełku w lodówce.

Odczekać **30 minut**, aby wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony osiągnął temperaturę pokojową.

- **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w żaden inny sposób.
- **Nie** pozostawiać go w miejscu narażonym na bezpośrednie promienie słoneczne.
- **Nie** wyjmować wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z tacy aż do czasu gotowości do wstrzyknięcia.

Ponadto potrzebne będą:

- Wacik nasączony alkoholem
- Waciki lub gazik
- Pojemniki na ostre przedmioty

Odczekać 30 minut



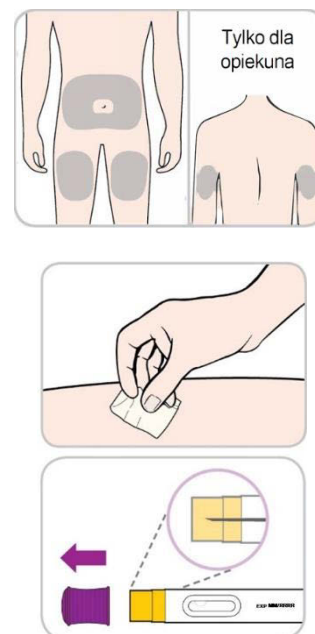
2) Otworzyć i sprawdzić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

- Umyć ręce.
- Zerwać papierową warstwę z tacy i wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.
- Obejrzeć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony pod kątem uszkodzeń.
 - **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli jakkolwiek jego część jest uszkodzona.
- Sprawdzić termin ważności na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
 - **Nie** używać zestawu po upływie terminu ważności podanego na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Sprawdzić lek. Powinien być bezbarwny do żółtego.
 - **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lek jest mętny lub widoczne są w nim cząstki materii.
- We wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym mogą być widoczne pęcherzyki powietrza. Jest to normalne.
 - **Nie** wstrząsać.



3) Przygotować miejsce wstrzyknięcia

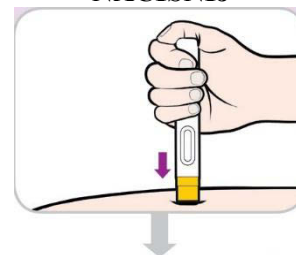
- **Wybrać 1 miejsce wstrzyknięcia** na odsłoniętej skórze spośród poniższych.
 - Przednia część uda lub
 - Obszar brzucha z wyjątkiem 5 cm obszaru wokół pępka lub
 - Tylna górna część ramienia (jedynie gdy wstrzyknięcie podaje opiekun).
- Każde wstrzyknięcie należy wykonywać w nowym miejscu lub w innym obszarze wcześniej użytego miejsca wstrzyknięcia.
 - **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscu znamion, blizn, zasinień lub wrażliwej, twardej, zaczerwienionej lub uszkodzonej skóry.
- Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić skórę do wyschnięcia.
 - Przed wstrzyknięciem **nie** dotykać ponownie miejsca wstrzyknięcia.
- Ściągnąć fioletową zatyczkę prostym ruchem i wyrzucić.
 - **Nie** umieszczać ani nie naciskać kciukiem, palcem lub dłonią żółtej osłony igły.
 - **Nie** zakładać ponownie zatyczki wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
 - **Nie** używać upuszczonego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.



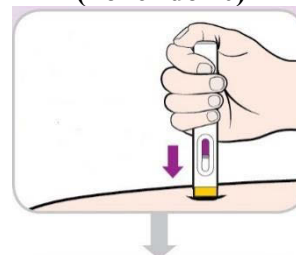
4) Wykonać wstrzyknięcie leku Entyvio

- Trzymać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w taki sposób, aby widzieć okienko.
- Ustawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w miejscu wstrzyknięcia pod **kątem 90 stopni** do skóry.
 - Upewnić się, że **żółty koniec jest skierowany do miejsca wstrzyknięcia**.
 - **Nie wciskać**, jeśli nie jest się gotowym do wstrzyknięcia.
- **Wcisnąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do oporu** aż do wstrzyknięcia całego leku.
- **Przytrzymać i policzyć do 10**, jednocześnie naciskając z jednakowym naciskiem. Umożliwi to wstrzyknięcie całego leku.
 - Mogą być słyszalne 2 kliknięcia, jedno na początku, a drugie pod koniec wstrzykiwania.
- **Upewnić się, że okienko jest wypełnione fioletowym kolorem** przed przzerwaniem naciskania.
 - W okienku widoczna będzie też niewielka ilość szarego koloru. Jest to normalne.
- Unieść wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z miejsca wstrzyknięcia.
 - Żółta osłona igły opadnie w dół i zablokuje się nad igłą.
 - Jeśli okienko nie wypełni się całkowicie, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Prawdopodobne jest, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki leku.
- W miejscu wstrzyknięcia może być widoczna niewielka ilość krwi. Jeśli obecna jest krew, należy przycisnąć to miejsce wacikiem lub gazikiem.

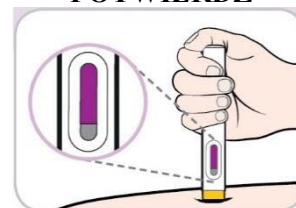
NACIŚNIJ



PRZYTRZYMAJ (Policz do 10)



POTWIERDŹ



5) Wyrzucić zużyty materiał

- Bezpośrednio po użyciu umieścić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w pudełku odpornym na przedziurawienie, np. w pojemniku na ostre przedmioty.
 - Zawartość pojemnika na ostre przedmioty usuwać zgodnie z obowiązującymi lokalnie przepisami prawa.
- Pozostałe materiały można wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.

