

Informacja o leku

Nazwa produktu leczniczego i nazwa powszechnie stosowana: Entyvio 108 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Wedolizumab. **Skład jakościowy i ilościowy:** 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 w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Roztwór bezbarwny do jasnożółtego. **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). **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 ChPL). Pacjentowi należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku. Dawkowanie Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie. Schemat dawkowania dożylnego, patrz punkt 4.2 charakterystyki 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, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstotliwości dawkowania. Brak danych dotyczących zmiany leczenia pacjentów z wedolizumabu podawanego podskórnie 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 podskórnie zostanie przerwane lub pacjent pominął przyjęcie zaplanowanej dawki (dawek) wedolizumabu, 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. Podczas wznowienia leczenia z podawaniem wedolizumabu podskórnie uzyskano skuteczność bez dowodów zwiększonej częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z iniekcją w miejscu podania podskórnego (patrz punkt 4.8 ChPL). Szczególne populacje 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 ChPL). Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby Nie badano stosowania wedolizumabu w tych populacjach 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 leku 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 ChPL. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB) posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) (patrz punkt 4.4 ChPL). **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 ChPL). W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie wedolizumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.3 ChPL). Zakażenia Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 5.1 ChPL). Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi

barierę obronną (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 ChPL). 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 (patrz punkt 4.8). Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. 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. Żywe i doustne szczepionki 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 cholery 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 żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki 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 ChPL). 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 ChPL). Zawartość sodu Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Działania niepożądane Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie jamy 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 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	Parestezje
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, zaparcie, rozdzienie jamy brzusznej, wzdęcia, hemoroidy, krwotok z odbytnicy*
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	Bóle stawów
	Często	Kurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśniowe, zmęczenie, ból w kończynie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, reakcja w miejscu wlewu (obejmująca: ból w miejscu wlewu i podrażnienie w miejscu wlewu), reakcja związana z infuzją, dreszcze, reakcje w miejscu podania [#]
	Niezbyt często	Dreszcze, uczucie zimna

*Jeśli nie zaznaczono inaczej, częstość opiera się na danych z badań klinicznych obejmujących podawanie dożylnie. [#]Dotyczy jedynie podania podskórnie. Opis wybranych działań niepożądanych Reakcje w miejscu podania Reakcje w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, rumień lub świąd) zgłaszano u 5,1% pacjentów otrzymujących wedolizumab podskórnie (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 pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zapalenie jamy 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, posocznicę (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), posocznicę spowodowaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii. W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego podskórnie 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 podskórnie częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym podskórnie wynosiła 0,02 na pacjento-rok. W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie i podskórnie 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 podskórnie nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα. Nowotwory złośliwe Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednakże liczba nowotworów złośliwych była mała, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dania.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Europejską: EU/1/14/923/005 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; EU/1/14/923/006 Opakowanie zbiorcze: 2 (2 opakowania x 1) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione; EU/1/14/923/007 Opakowanie zbiorcze: 6 (6 opakowań x 1) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Odpłatność: patrz poniżej.

Informacja o leku opracowana na podstawie ChPL zatwierdzonej: 03/2024.

Informacji udziela: Takeda Pharma sp. z o.o, ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Odpłatność: Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: załącznik B.32 oraz B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01.04.2025.