

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține vedolizumab 300 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține vedolizumab 60 mg.

Vedolizumab este un anticorp monoclonal IgG₁ umanizat produs prin utilizarea tehnologiei ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau aglomerat liofilizat de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Colită ulcerativă

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

Boala Crohn

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

Pouchită

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică activă moderată până la severă, cărora li s-a efectuat o proctocolectomie și anastomoză ileo-anală pentru colită ulcerativă și care au prezentat un răspuns inadecvat sau nu mai prezintă răspuns la tratamentul cu antibiotice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Entyvio trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul colitei ulcerative, al bolii Crohn sau al pouchitei (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie să primească prospectul.

Doze

Colită ulcerativă

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10 (vezi pct. 5.1).

Unii pacienți care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creșterii frecvenței de administrare la 300 mg vedolizumab intravenos administrat o dată la 4 săptămâni.

La pacienții care au prezentat răspuns la tratamentul cu vedolizumab, se poate reduce doza de corticosteroizi și/sau tratamentul cu corticosteroizi poate fi întrerupt, conform asistenței medicale standard.

Reînceperea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului cu vedolizumab intravenos, poate fi luată în considerare posibilitatea administrării o dată la 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maxim 1 an. Eficacitatea s-a reinstaurat, fără înmulțirea evidentă a reacțiilor adverse sau a reacțiilor legate de perfuzie pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab (vezi pct. 4.8).

Boala Crohn

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Pacienții cu boala Crohn care nu au prezentat răspuns la tratament pot avea beneficii în urma unei doze de vedolizumab intravenos în săptămâna 10 (vezi pct. 4.4). La pacienții care prezintă răspuns, tratamentul trebuie continuat o dată la 8 săptămâni începând cu săptămâna 14. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14 (vezi pct. 5.1).

Unii pacienți care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creșterii frecvenței de administrare la vedolizumab intravenos 300 mg administrat o dată la 4 săptămâni.

La pacienții care au prezentat răspuns la tratamentul cu vedolizumab, se poate reduce doza de corticosteroizi și/sau tratamentul cu corticosteroizi poate fi întrerupt, conform asistenței medicale standard.

Reînceperea tratamentului

Dacă tratamentul este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului cu vedolizumab intravenos, poate fi luată în considerare posibilitatea administrării o dată la 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maxim 1 an. Eficacitatea s-a reinstaurat, fără înmulțirea evidentă a reacțiilor adverse sau a reacțiilor legate de perfuzie pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab (vezi pct. 4.8).

Pouchită

Schema recomandată de administrare cu vedolizumab în administrare intravenoasă este de 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Tratamentul cu vedolizumab trebuie inițiat în paralel cu tratamentul standard cu antibiotic (de ex. ciprofloxacina administrată timp de patru săptămâni) (vezi pct. 5.1).

Oprirea tratamentului trebuie avută în vedere dacă nu se observă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până la 14 săptămâni de tratament cu vedolizumab.

Reluarea tratamentului

Nu sunt disponibile date privind reluarea tratamentului la pacienții cu pouchită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți nu au arătat niciun efect al vârstei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Vedolizumab nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea vedolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat exclusiv administrării intravenoase. Trebuie reconstituit și ulterior diluat înainte de administrarea intravenoasă.

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute. Pacienții trebuie monitorizați în timpul și după perfuzie (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe active, cum sunt tuberculoza (TBC), sepsisul, cytomegalovirusul, listerioza și infecțiile oportuniste, cum este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vedolizumab prin perfuzie intravenoasă trebuie administrat în cadrul unei unități medicale ale cărei dotări permit tratamentul reacțiilor acute de hipersensibilitate, incluzând șocul anafilactic, în cazul în care acestea apar. Atunci când se administrează vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, trebuie să existe posibilitatea utilizării imediate a monitorizării adecvate și a măsurilor de susținere medicală. Toți pacienții trebuie ținuti continuu sub observație în timpul fiecărei perfuzii. La primele 2 perfuzii, aceștia trebuie ținuti sub observație și timp de aproximativ 2 ore de la finalizarea perfuziei, pentru depistarea semnelor și simptomelor de reacții acute de hipersensibilitate. La toate perfuziile ulterioare, pacienții trebuie ținuti sub observație timp de aproximativ 1 oră de la finalizarea perfuziei.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții legate de perfuzie și reacții de hipersensibilitate

În studiile clinice și în cadrul monitorizării ulterioare introducerii pe piață, au fost raportate reacții legate de perfuzie (RLP) și reacții de hipersensibilitate, majoritatea acestora fiind de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.8). De asemenea, au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienții care au trecut de la administrarea formei farmaceutice cu utilizare subcutanată la cea cu utilizare intravenoasă.

Dacă apare o RLP, o reacție anafilactică sau altă reacție severă, administrarea Entyvio trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat (de exemplu epinefrină și antihistaminice) (vezi pct. 4.3).

Dacă apare o RLP ușoară până la moderată, viteza de perfuzare poate fi redusă sau perfuzia poate fi întreruptă și se inițiază tratamentul adecvat. După ce RLP ușoară sau moderată dispare, continuați perfuzia. Medicii trebuie să ia în considerare pretratamentul (de exemplu cu un antihistaminic, hidrocortizon și/sau paracetamol) înainte de următoarea perfuzie la pacienții cu antecedente de RLP la vedolizumab ușoare până la moderate, pentru a reduce la minim riscul de apariție a acestora (vezi pct. 4.8).

Infecții

Vedolizumab este un antagonist al integrinei care prezintă selectivitate intestinală, fără activitate imunosupresoare sistemică identificată (vezi pct. 5.1).

Medicii trebuie să cunoască posibilitatea riscului crescut de infecții oportuniste sau de infecții pentru care intestinul constituie o barieră defensivă (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu vedolizumab nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, severe până când infecțiile nu sunt ținute sub control, iar medicii trebuie să ia în considerare posibilitatea opririi tratamentului la pacienții care prezintă o infecție severă în timpul tratamentului de lungă durată cu vedolizumab. Este necesară prudență atunci când se ia în considerare utilizarea vedolizumab la pacienții cu o infecție cronică severă controlată sau cu antecedente de infecții severe recurente. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea infecțiilor înainte, în timpul și după tratament.

Vedolizumab este contraindicat la pacienții cu tuberculoză activă (vezi pct. 4.3). Înainte de începerea tratamentului cu vedolizumab, pacienții trebuie examinați pentru depistarea tuberculozei, în conformitate cu practica locală. Dacă este diagnosticată o tuberculoză latentă, înainte de începerea administrării vedolizumab trebuie inițiat tratamentul anti-tuberculoză adecvat, în conformitate cu recomandările locale. La pacienții diagnosticați cu TBC în perioada în care urmează tratament cu vedolizumab, tratamentul cu vedolizumab trebuie întrerupt până la rezolvarea infecției TBC.

Unii antagoniști ai integrinei și unele medicamente imunosupresoare sistemice au fost asociate cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), care este o infecție oportunistă rară și adesea cu rezultat letal, determinată de virusul John Cunningham (JC). Prin legarea de integrina $\alpha_4\beta_7$ exprimată pe limfocitele din homingul intestinal, vedolizumab exercită un efect imunosupresor specific intestinului. Cu toate că nu s-a observat niciun efect imunosupresor sistemic la subiecții sănătoși, efectele asupra funcționării sistemice a sistemului imunitar la pacienții cu boală inflamatorie intestinală nu sunt cunoscute.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze pacienții care urmează tratament cu vedolizumab pentru depistarea debutului sau agravării oricăror semne și simptome neurologice și, în cazul apariției acestora, să ia în considerare posibilitatea trimiterii pacientului la neurologie. Dacă se

suspectează prezența LMP, tratamentul cu vedolizumab trebuie întrerupt; dacă se confirmă, tratamentul trebuie oprit definitiv.

Patologii maligne

Riscul de patologii maligne este crescut la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de apariție a patologiilor maligne (vezi pct. 4.8).

Utilizarea anterioară și concomitentă de medicamente biologice

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice cu vedolizumab pentru pacienții tratați anterior cu natalizumab sau rituximab. Este necesară prudență atunci când se evaluează posibilitatea utilizării vedolizumab la acești pacienți.

Pacienții expuși anterior la natalizumab ar trebui în mod normal să aștepte o perioadă de cel puțin 12 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu vedolizumab, dacă starea clinică a pacientului nu indică altfel.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind utilizarea concomitentă de vedolizumab și imunosupresoare biologice. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea vedolizumab la acești pacienți.

Vaccinuri vii și orale

În cadrul unui studiu controlat cu placebo, efectuat cu voluntari sănătoși, o doză unică de 750 mg vedolizumab nu a redus ratele de imunizare protectoare față de virusul hepatitei B la subiecții care au fost vaccinați intramuscular cu 3 doze de antigen de suprafață recombinant al hepatitei B. Subiecții expuși la vedolizumab au prezentat rate de seroconversie mai scăzute după ce li s-a administrat un vaccin holeric oral inactivat. Impactul asupra altor vaccinuri orale și nazale nu este cunoscut. Se recomandă ca, înainte de începerea tratamentului cu vedolizumab, toți pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, în conformitate cu îndrumările actuale de imunizare. Pacienților cărora li se administrează tratament cu vedolizumab li se pot administra în continuare vaccinuri inactivate. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează vedolizumab. Administrarea vaccinului antigripal trebuie să se efectueze prin injectare, conform practicii clinice de rutină. Alte vaccinuri vii pot fi administrate concomitent cu vedolizumab numai dacă beneficiile depășesc în mod clar riscurile.

Inducerea remisiiei în boala Crohn

Inducerea remisiiei în boala Crohn poate dura până la 14 săptămâni la unii pacienți. Motivele acestora nu sunt complet cunoscute și ar putea avea legătură cu mecanismul de acțiune. Acest lucru trebuie luat în considerare mai ales la pacienții cu boală activă severă la momentul inițial, care nu au fost tratați anterior cu antagoniști TNF α (vezi și pct. 5.1).

Analizele exploratorii efectuate pe subgrupuri, provenite din studii clinice la boala Crohn, sugerează că vedolizumab, administrat la pacienți fără tratament concomitent cu corticosteroizi, poate fi mai puțin eficace pentru inducerea remisiiei în boala Crohn decât la pacienții cărora li se administrau deja corticosteroizi concomitent (indiferent de imunomodulatele administrate concomitent, vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Vedolizumab a fost studiat la pacienți adulți cu colită ulcerativă și boala Crohn cu administrarea concomitentă de corticosteroizi, imunomodulatoare (azatioprină, 6-mercaptopurină și metotrexat) și aminosalicilați. Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți sugerează că administrarea

concomitentă a acestor medicamente nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai vedolizumab.

La pacienții adulți cu pouchită, vedolizumabul a fost administrat concomitent cu antibiotice (vezi pct. 5.1). Parametrii farmacocinetici ai vedolizumabului la pacienții cu pouchită nu au fost studiați (vezi pct. 5.2).

Efectul vedolizumabului asupra parametrilor farmacocinetici ai medicamentelor administrate concomitent în mod frecvent nu a fost studiat.

Vaccinări

Vaccinurile vii, în mod particular vaccinurile vii orale, trebuie utilizate cu prudență în asociere cu vedolizumab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție adecvată pentru a preveni apariția sarcinii și să continue să utilizeze metoda respectivă timp de cel puțin 18 săptămâni de la ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea vedolizumab la femeile gravide sunt limitate.

În cadrul unui studiu prospectiv observațional de mică anvergură, rata malformațiilor congenitale majore a fost de 7,4% la 99 femei cu colită ulcerativă sau boala Crohn tratate cu vedolizumab și de 5,6% la 76 femei cu colită ulcerativă sau boala Crohn tratate cu alte medicamente biologice (riscul relativ ajustat (RR) 1,07, interval de încredere (ÎI) 95%: 0,33; 3,52).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vedolizumab în timpul sarcinii, exceptând cazul în care beneficiile depășesc în mod clar orice risc potențial atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Alăptarea

Vedolizumabul a fost detectat în laptele uman. Nu se cunosc efectele vedolizumabului asupra sugarilor alăptați și efectele asupra producției de lapte. În cadrul unui studiu efectuat la femei care alăptează, orientat doar asupra laptelui, care a evaluat concentrația de vedolizumab din laptele matern al femeilor care alăptau și care aveau colită ulcerativă sau boala Crohn și cărora li s-a administrat vedolizumab, concentrația de vedolizumab din laptele matern uman a fost de aproximativ 0,4%-2,2% din concentrația serică maternă obținută în studiile anterioare efectuate cu vedolizumab. Doza medie zilnică estimată de vedolizumab ingerată de sugar a fost de 0,02 mg/kg și zi, ceea ce înseamnă aproximativ 21% din doza medie zilnică maternă ajustată în funcție de greutatea corporală.

Utilizarea vedolizumabului la femeile care alăptează trebuie să țină seama de beneficiul tratamentului pentru mamă și de posibilele riscuri pentru sugar.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele vedolizumab asupra fertilității umane. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod formal în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vedolizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece la un număr mic de pacienți a fost raportată amețeala.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt infecțiile (de exemplu rinofaringită, infecție la nivelul tractului respirator superior, bronșită, gripă și sinuzită), cefaleea, greața, pirexia, oboseala, tusea, artralgia.

De asemenea, la pacienții tratați cu vedolizumab au fost raportate reacții asociate perfuziei (cu simptome cum sunt dispnee, bronhospasm, urticarie, hiperemie, erupție cutanată tranzitorie și creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarea listă a reacțiilor adverse se bazează pe experiența dobândită din studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului, iar reacțiile sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție (reacții) adversă (adverse)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Frecvente	Pneumonie, Infecție cu <i>Clostridium difficile</i> , Bronșită, Gastroenterită, Infecție la nivelul tractului respirator superior, Gripă, Sinuzită, Faringită, <i>Herpes zoster</i>
	Mai puțin frecvente	Infecție la nivelul tractului respirator, Candidoză vulvovaginală, Candidoză bucală
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacție anafilactică, Șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezii
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încetșată
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Durere orofaringiană, Congestie nazală, tuse
	Cu frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție (reacții) adversă (adverse)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Abces anal, Fisură anală, Greață, Dispepsie, Constipație, Distensie abdominală, Flatulență, Hemoroizi, Hemoragie rectală*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Foarte rare	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, Prurit, Eczemă, Eritem, Transpirații nocturne, Acnee
	Mai puțin frecvente	Foliculită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie
	Frecvente	Spasme musculare, Dureri de spate, Slăbiciune musculară, Oboseală, Dureri la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Pirexie, Reacție legate de perfuzie (astenie* și disconfort toracic*), Reacție la locul administrării perfuziei (incluzând: durere la locul administrării perfuziei și iritație la locul administrării perfuziei)
	Mai puțin frecvente	Frisoane, Senzație de frig
*Raportată în studiul EARNEST asociat pouchitei		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În cadrul studiilor controlate GEMINI 1 și 2 (colită ulcerativă și boala Crohn), 4% dintre pacienții tratați cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă și 3% dintre pacienții tratați cu placebo au prezentat o reacție adversă definită de investigator ca fiind o reacție legată de perfuzie (RLP) (vezi pct. 4.4). Niciun termen preferențial individual raportat ca RLP nu a survenit cu o incidență de peste 1%. Majoritatea RLP au fost de intensitate ușoară sau moderată și < 1% au determinat întreruperea tratamentului de studiu. RLP observate au dispărut în general fără intervenție sau cu o intervenție minimă după perfuzie. Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie au apărut în primele 2 ore. Dintre pacienții care au prezentat reacții legate de perfuzie, cei cărora li s-a administrat vedolizumab prin perfuzie intravenoasă au prezentat mai multe reacții legate de perfuzie în primele 2 ore, comparativ cu pacienții tratați cu placebo care au prezentat reacții legate de perfuzie. Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie nu au fost grave și au apărut în timpul perfuziei sau în prima oră după finalizarea perfuziei.

A fost raportată o reacție adversă RLP gravă la un pacient cu boala Crohn în timpul celei de-a doua perfuzii (simptomele raportate au fost dispnee, bronhospasm, urticarie, eritem facial, erupție cutanată

tranzitorie și creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace), care s-a rezolvat cu succes prin întreruperea perfuziei și tratament cu antihistaminice și hidrocortizon intravenos. La pacienții cărora li s-a administrat vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0 și 2, urmat de placebo, nu s-a observat nicio creștere a incidenței RLP la reînceperea tratamentului cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă după pierderea răspunsului la tratament.

În cadrul studiului controlat EARNEST (pouchită), efectuat cu vedolizumab administrat intravenos, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând RLP, la 3 din 51 subiecți (5,9%) din grupul cu vedolizumab și la 2 din 51 subiecți (3,9%) din grupul cu placebo. Termenii preferați individuali au inclus ulceratii bucale, edem, edem periferic, disconfort toracic, astenie, leziune renală acută, tulburare obstructivă la nivelul căilor respiratorii și hiperemie. Toate evenimentele au fost raportate cu intensitate ușoară până la moderată, niciunul nu a fost considerat grav și niciunul nu a determinat oprirea studiului.

Infecții

În cadrul studiilor controlate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă GEMINI 1 și 2 (colită ulcerativă și boala Crohn), incidența infecțiilor a fost de 0,85 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab și de 0,70 per an-pacient la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile au constat în principal din rinofaringită, infecție a tractului respirator superior, sinuzită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu vedolizumab după ce infecția a fost tratată.

În cadrul studiilor controlate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă GEMINI 1 și 2, incidența infecțiilor grave a fost de 0,07 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab și de 0,06 per an-pacient la pacienții tratați cu placebo. În timp, nu a existat nicio creștere semnificativă a incidenței infecțiilor grave.

În cadrul studiului controlat EARNEST (pouchită), efectuat cu vedolizumab administrat intravenos, doar 1 din 51 subiecți (2,0%) din grupul cu vedolizumab a prezentat o infecție gravă de gastroenterită. Subiectul a fost spitalizat pentru monitorizare, s-a recuperat în urma evenimentului și a finalizat studiul.

În cadrul studiilor controlate și deschise (colită ulcerativă și boala Crohn), efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă la adulți, au fost raportate infecții grave care au inclus tuberculoză, sepsie (unele cazuri cu rezultat letal), sepsie cu salmonella, meningită cu listeria și colită cu cytomegalovirus.

În cadrul studiilor clinice cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă (colită ulcerativă și boala Crohn), rata infecțiilor la pacienții tratați cu vedolizumab cu IMC de 30 kg/m² și peste a fost mai mare decât la cei cu IMC sub 30 kg/m².

În cadrul studiilor clinice cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă (colită ulcerativă și boala Crohn), a fost raportată o incidență ușor crescută de infecții grave la pacienții tratați cu vedolizumab care au fost supuși anterior unui tratament cu un antagonist TNFα în comparație cu pacienții care nu au mai urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα.

Patologii maligne

Global, rezultatele de la programul clinic până în prezent nu sugerează un risc crescut de patologii maligne la tratamentul cu vedolizumab; cu toate acestea, numărul de patologii maligne a fost redus, iar expunerea pe termen lung a fost limitată. Evaluările de siguranță pe termen lung sunt în curs de desfășurare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate prin perfuzie intravenoasă doze de până la 10 mg/kg (de aproximativ 2,5 ori mai mult decât doza recomandată). În cadrul studiilor clinice nu s-a observat toxicitate care să impună limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, anticorpi monoclonali, codul ATC: L04AG05.

Mecanism de acțiune

Vedolizumab este un material biologic imunosupresor care prezintă selectivitate intestinală. Este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă specific de integrina $\alpha_4\beta_7$, care se exprimă preferențial pe limfocitele T ajutătoare din homingul intestinal. Prin legarea de $\alpha_4\beta_7$ pe anumite limfocite, vedolizumab inhibă aderența acestor celule la molecula 1 de aderență celulară la adresina de la nivelul mucoasei (MAdCAM-1), dar nu și la molecula 1 de aderență celulară vasculară (VCAM-1). MAdCAM-1 se exprimă în principal pe celulele endoteliale intestinale și joacă un rol critic în homingul limfocitelor T la țesuturile de la nivelul tractului gastro-intestinal. Vedolizumab nu se leagă de integrinele $\alpha_4\beta_1$ și $\alpha_E\beta_7$ și nu inhibă funcționarea acestora.

Integrina $\alpha_4\beta_7$ se exprimă pe un subset discret de limfocite T ajutătoare de memorie, care migrează preferențial în tractul gastro-intestinal (GI) și determină inflamația caracteristică colitei ulcerative și bolii Crohn, ambele fiind boli inflamatorii cronice ale tractului GI mediate imunologic. Vedolizumab reduce inflamația gastro-intestinală la pacienții cu CU, BC și pouchită. Inhibarea interacțiunii $\alpha_4\beta_7$ cu MAdCAM-1 cu vedolizumab previne transmigrarea limfocitelor T helper cu memorie din homingul intestinal prin endoteliul vascular în țesutul parenchimos la primatele non-umane și a indus o creștere reversibilă de 3 ori a acestor celule în sângele periferic. Precursorul murin al vedolizumabului a ameliorat inflamația gastro-intestinală la maimuțele tamarin cu creastă albă care sufereau de un model de colită ulcerativă.

La subiecții sănătoși, la pacienții cu colită ulcerativă sau la pacienții cu boala Crohn, vedolizumab nu crește nivelul neutrofililor, bazofilelor, eozinofilelor, limfocitelor B helper și T citotoxice, limfocitelor T helper cu memorie totale, monocitelor sau celulelor natural killer, fără leucocitoză observată în sângele periferic.

Vedolizumab nu a afectat răspunsul imun și inflamația la nivelul sistemului nervos central în encefalomielite autoimună experimentală la primatele non-umane, un model de scleroză multiplă. Vedolizumab nu a afectat răspunsurile imune la testul de provocare cu antigeni în derm și mușchi (vezi pct. 4.4). Spre deosebire de aceasta, vedolizumab a inhibat un răspuns imun la testul de provocare cu antigeni gastro-intestinali la voluntarii umani sănătoși (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu vedolizumab se pot dezvolta anticorpi împotriva vedolizumabului, majoritatea acestora fiind neutralizanți. Formarea anticorpilor anti-vedolizumab este asociată cu creșterea clearance-ului vedolizumabului și cu scăderea incidenței remisiei clinice.

La subiecții cu anticorpi anti-vedolizumab sunt raportate reacții asociate perfuziei după administrarea perfuziei cu vedolizumab.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în doze de la 0,2 la 10 mg/kg, s-a observat la pacienți o saturație > 95% a receptorilor $\alpha_4\beta_7$ pe subseturile de limfocite circulante implicate în răspunsul imun intestinal.

Vedolizumab nu a afectat migrația a $CD4^+$ și $CD8^+$ în SNC, după cum s-a demonstrat prin lipsa modificărilor proporției $CD4^+/CD8^+$ în lichidul cefalorahidian înainte și după administrarea vedolizumab la voluntari umani sănătoși. Aceste date sunt în concordanță cu investigațiile efectuate la primat non-umane care nu au detectat efecte asupra răspunsului imun al SNC.

Eficacitate și siguranță clinică

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderat până la sever activă (scor Mayo 6-12 cu subscor endoscopic ≥ 2) au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a evaluat criteriile finale de eficacitate în săptămâna 6 și în săptămâna 52 (GEMINI 1). Pacienții înscriși au eșuat la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagonistul TNF α infliximab (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare.

Pentru evaluarea criteriilor finale din săptămâna 6, 374 pacienți au fost randomizați în mod dublu-orb (3:2) pentru a primi vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămâna 0 și în săptămâna 2. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți cu răspuns clinic (definit ca o reducere a scorului Mayo complet cu ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ din valoarea de la momentul inițial, însoțită de o reducere a subscorului sângerărilor rectale cu ≥ 1 punct sau un subscor absolut al sângerărilor rectale ≤ 1 punct) în săptămâna 6. Tabelul 2 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare evaluate.

Tabelul 2. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 6 a studiului GEMINI 1

Criteriu final	Placebo n = 149	Vedolizumab IV n = 225
Răspuns clinic	26%	47%*
Remisie clinică [§]	5%	17%†
Vindecarea mucoasei [¶]	25%	41%‡

*p < 0,0001

†p ≤ 0,001

‡p < 0,05

§Remisie clinică: scor Mayo complet ≤ 2 puncte și niciun subscor individual > 1 punct

¶Vindecarea mucoasei: subscor Mayo endoscopic ≤ 1 punct

Efectul benefic al vedolizumab asupra răspunsului clinic, remisiei și vindecării mucoasei a fost observat atât la pacienții care nu au fost expuși anterior la un antagonist TNF α , cât și la cei care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α .

În studiul GEMINI 1, 2 cohorte de pacienți au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2: pacienții din cohorta 1 au fost randomizați pentru a primi fie vedolizumab 300 mg, fie placebo în regim dublu-orb, iar pacienții din cohorta 2 au fost tratați cu vedolizumab 300 mg în regim deschis. Pentru evaluarea eficacității în săptămâna 52, 373 pacienți din cohortele 1 și 2 care au fost tratați cu vedolizumab și au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1:1) la unul dintre următoarele regimuri de tratament începând cu săptămâna 6: vedolizumab 300 mg o dată la 8 săptămâni, vedolizumab 300 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 4 săptămâni. Începând cu săptămâna 6, pacienților care au prezentat un răspuns clinic și cărora li s-au administrat corticosteroizi li s-a cerut să înceapă un regim de reducere a dozei de corticosteroizi. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52. Tabelul 3 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare evaluate.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 a studiului GEMINI 1

Criteriu final	Vedolizumab IV		
	Placebo n = 26*	o dată la 8 săptămâni n = 122	Vedolizumab IV o dată la 4 săptămâni n = 125
Remisie clinică	16%	42% [†]	45% [†]
Răspuns clinic de durată [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Vindecarea mucoasei	20%	52% [†]	56% [†]
Remisie clinică de durată [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remisie clinică fără corticosteroizi*	14%	31% [§]	45% [†]

*Grupa cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Răspuns clinic de durată: răspuns clinic în săptămânile 6 și 52

[#]Remisie clinică de durată: remisie clinică în săptămânile 6 și 52

*Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi începând cu săptămâna 6 și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților au fost n = 72 pentru placebo, n = 70 pentru vedolizumab o dată la 8 săptămâni și n = 73 pentru vedolizumab o dată la 4 săptămâni

Analizele exploratorii furnizează date suplimentare privind principalele subgrupe de pacienți studiate. Aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNFα. Dintre acești pacienți, 37% primeau vedolizumab o dată la 8 săptămâni, 35% primeau vedolizumab o dată la 4 săptămâni și 5% primeau placebo și au ajuns la remisie clinică în săptămâna 52. S-au observat îmbunătățiri ale răspunsului clinic de durată (47%, 43%, 16%), vindecării mucoasei (42%, 48%, 8%), remisiei clinice de durată (21%, 13%, 3%) și remisiei clinice fără corticosteroizi (23%, 32%, 4%) la grupele de pacienți care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNFα și care au fost tratați cu vedolizumab o dată la 8 săptămâni, vedolizumab o dată la 4 săptămâni, respectiv placebo.

Pacienții care nu au prezentat răspuns în săptămâna 6 au rămas în studiu și au primit vedolizumab o dată la 4 săptămâni. Răspunsul clinic cu utilizarea scorurilor Mayo parțiale a fost atins în săptămâna 10 și în săptămâna 14 prin proporții mai mari de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab (32%, respectiv 39%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (15%, respectiv 21%).

Pacienților care au pierdut răspunsul la vedolizumab când au fost tratați o dată la 8 săptămâni li s-a permis să intre într-un studiu extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 25% dintre pacienți în săptămâna 28 și în săptămâna 52.

Pacienților care au prezentat un răspuns clinic după ce au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2 și care au fost randomizați apoi la placebo (timp de 6-52 săptămâni) și au pierdut răspunsul li s-a permis să intre în studiul extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 45% dintre pacienți până în Săptămâna 28 și la 36% dintre pacienți până în Săptămâna 52.

În acest studiu extins în regim deschis, beneficiile tratamentului cu vedolizumab, evaluate prin scorul Mayo parțial, remisia clinică și răspunsul clinic au fost prezente timp de până la 196 săptămâni.

Calitatea vieții legată de starea de sănătate (HRQOL) a fost evaluată prin Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ), un instrument specific bolii, și prin SF-36 și EQ-5D, care sunt valori generice. Analiza exploratorie a arătat că ameliorările semnificative din punct de vedere clinic au fost observate la grupele cu vedolizumab, iar ameliorările au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupa cu placebo în săptămâna 6 și în săptămâna 52 la scorurile EQ-5D și EQ-5D VAS, toate

subscalele IBDQ (simptome intestinale, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială) și la toate subscalele SF-36, incluzând Rezumatul componentei fizice (PCS) și Rezumatul componentei psihice (MCS).

Boala Crohn

Eficacitatea și siguranța vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn moderat până la sever activă (scorul indicelui de activitate al bolii Crohn [CDAI] 220-450) au fost evaluate în 2 studii (GEMINI 2 și 3). Pacienții înscriși au eșuat la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagoniști TNF α (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de corticosteroizi, imunomodulatoare și antibiotice.

Studiul GEMINI 2 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat criterii finale de eficacitate în săptămâna 6 și în săptămâna 52. Pacienții (n = 368) au fost randomizați în mod dublu-orb (3:2) pentru a primi 2 doze de vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămâna 0 și în săptămâna 2. Cele 2 criterii finale principale le-au constituit proporția de pacienți în remisie clinică (definită ca scor CDAI $\leq$ 150 puncte) în săptămâna 6 și proporția de pacienți cu răspuns clinic îmbunătățit (definit ca o reducere $\geq$ 100 puncte a scorului CDAI față de momentul inițial) în săptămâna 6 (vezi Tabelul 4).

Studiul GEMINI 2 a constatat din 2 cohorte de pacienți care au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2: pacienții din cohorta 1 au fost randomizați pentru a primi fie vedolizumab 300 mg, fie placebo în regim dublu-orb, iar pacienții din cohorta 2 au fost tratați cu vedolizumab 300 mg în regim deschis. Pentru evaluarea eficacității în săptămâna 52, 461 pacienți din cohortele 1 și 2 care au fost tratați cu vedolizumab și au prezentat un răspuns clinic (definit ca o reducere $\geq$ 70 puncte a scorului CDAI față de momentul inițial) în săptămâna 6 au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1:1) la unul dintre următoarele regimuri de tratament începând cu săptămâna 6: vedolizumab 300 mg o dată la 8 săptămâni, vedolizumab 300 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 4 săptămâni. Pacienților care au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 li s-a cerut să înceapă reducerea dozei de corticosteroizi. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52 (vezi Tabelul 5).

Studiul GEMINI 3 a fost un al doilea studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a evaluat eficacitatea în săptămâna 6 și în săptămâna 10 la subgrupa de pacienți definită ca prezentând eșec la cel puțin 1 tratament convențional și la un tratament cu un antagonist TNF α (incluzând non-responsivi primari), precum și la toate grupele de pacienți, care au inclus și pacienți care au eșuat la cel puțin 1 tratament convențional și nu au urmat anterior tratament cu un antagonist TNF α . Pacienții (n = 416), care au inclus aproximativ 75% pacienți cu eșec la tratamentul la un antagonist TNF α , au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1) pentru a primi vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămânile 0, 2 și 6. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 6 la subgrupa de pacienți cu eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α . După cum se observă în Tabelul 4, deși criteriul final principal nu a fost îndeplinit, analizele exploratorii arată că s-au observat rezultate semnificative din punct de vedere clinic.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiile GEMINI 2 și 3 în săptămâna 6 și în săptămâna 10

Criteriu final al studiului	Placebo	Vedolizumab IV
Studiul GEMINI 2		
Remisie clinică, săptămâna 6		
Global	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Răspuns clinic îmbunătățit, săptămâna 6		
Global	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Modificare a PCR serică de la momentul inițial până în săptămâna 6, medie [‡] (mcg/ml)		
Global [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studiul GEMINI 3		
Remisie clinică, săptămâna 6		
Global [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remisie clinică, săptămâna 10		
Global	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remisie clinică susținută ^{¶¶}		
Global	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Răspuns clinic îmbunătățit, săptămâna 6		
Global [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†nesemnificativ din punct de vedere statistic

‡criteriul final secundar va fi privit ca exploratoriu în cadrul procedurii de testare statistică specificate în prealabil

§nesemnificativ din punct de vedere statistic, prin urmare celelalte criterii finale nu au fost testate statistic

¶n = 157 pentru placebo și n = 158 pentru vedolizumab

#Remisie clinică susținută: remisie clinică în săptămânile 6 și 10

^Criteriu final exploratoriu

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul GEMINI 2 în săptămâna 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV o dată la 8 săptămâni n = 154	Vedolizumab IV o dată la 4 săptămâni n = 154
Remisie clinică	22%	39% [†]	36% [‡]
Răspuns clinic îmbunătățit	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remisie clinică fără corticosteroizi [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remisie clinică de durată [¶]	14%	21%	16%

*Grupele cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi începând cu săptămâna 6 și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților au fost n = 82 pentru placebo, n = 82 pentru vedolizumab o dată la 8 săptămâni și n = 80 pentru vedolizumab o dată la 4 săptămâni

[¶]Remisie clinică de durată: Remisia clinică la ≥ 80% dintre vizitele de studiu, incluzând vizita finală (săptămâna 52)

Analizele exploratorii au examinat efectele corticosteroizilor și imunomodulatorilor administrate concomitent asupra inducerii remisiei cu vedolizumab. Tratamentul asociat, cel mai demn de remarcat cu corticosteroizi administrați concomitent, a părut a fi mai eficace în inducerea remisiei în boala Crohn decât vedolizumab administrat în monoterapie sau concomitent cu imunomodulatoare, care a indicat o diferență mai mică față de placebo în ceea ce privește rata de remisie. Rata de remisie clinică în studiul GEMINI 2 în săptămâna 6 a fost de 10% (diferență față de placebo 2%, ÎI 95%: -6, 10) în cazul administrării fără corticosteroizi, comparativ cu 20% (diferență față de placebo 14%, ÎI 95%: -1, 29) în cazul administrării concomitente de corticosteroizi. În studiul GEMINI 3, în săptămânile 6 și 10, ratele respective de remisie clinică au fost 18% (diferență față de placebo 3%, ÎI 95%: -7, 13), respectiv 22% (diferență față de placebo 8%, ÎI 95%: -3, 19) în cazul administrării fără corticosteroizi, comparativ cu 20% (diferență față de placebo 11%, ÎI 95%: 2, 20), respectiv 35% (diferență față de placebo 23%, ÎI 95%: 12, 33) în cazul administrării concomitente de corticosteroizi. Aceste efecte s-au observat indiferent dacă s-au administrat sau nu concomitent și imunomodulatoare.

Analizele exploratorii furnizează date suplimentare privind principalele subgrupe de pacienți studiate. În studiul GEMINI 2, aproximativ jumătate dintre pacienți au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNFα. Dintre acești pacienți, 28% primeau vedolizumab o dată la 8 săptămâni, 27% primeau vedolizumab o dată la 4 săptămâni și 13% primeau placebo și au ajuns la remisie clinică în săptămâna 52. Răspunsul clinic îmbunătățit a fost atins la 29%, 38%, respectiv 21%, iar remisia clinică fără corticosteroizi a fost atinsă la 24%, 16%, respectiv 0%.

Pacienții care nu au prezentat răspuns în săptămâna 6 în studiul GEMINI 2 au fost reținuți în studiu și au primit vedolizumab o dată la 4 săptămâni. Răspunsul clinic îmbunătățit s-a observat în săptămâna 10 și în săptămâna 14 pentru proporții mai mari de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab – 16%, respectiv 22%, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo – 7%, respectiv 12%. Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește remisia clinică între grupele de tratament la aceste momente. Analizele remisiei clinice în săptămâna 52 la pacienții care au fost non-responsivi în săptămâna 6 dar au prezentat răspuns în săptămâna 10 sau în săptămâna 14 arată că pacienții cu BC non-responsivi pot avea beneficii în urma unei doze de vedolizumab în săptămâna 10.

Pacienților care au pierdut răspunsul la vedolizumab când au fost tratați o dată la 8 săptămâni în studiul GEMINI 2 li s-a permis să intre într-un studiu extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 23% dintre pacienți în săptămâna 28 și la 32% dintre pacienți în săptămâna 52.

Pacienților care au prezentat un răspuns clinic după ce au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2 și care au fost randomizați apoi la placebo (timp de 6-52 săptămâni) și au pierdut răspunsul li s-a permis să intre în studiul extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 46% dintre pacienți până în săptămâna 28 și la 41% dintre pacienți până în săptămâna 52.

În acest studiu extins deschis, remisia clinică și răspunsul clinic au fost observate la pacienți timp de până la 196 săptămâni.

Analiza exploratorie a arătat că ameliorările semnificative din punct de vedere clinic au fost observate la grupele cu vedolizumab o dată la 4 săptămâni și o dată la 8 săptămâni în studiul GEMINI 2, iar ameliorările au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupa cu placebo de la momentul inițial până în săptămâna 52 la scorurile EQ-5D și EQ-5D VAS, scorul IBDQ total și subscalele IBDQ de simptome intestinale și funcționare sistemică.

Pouchită

Eficacitatea și siguranța vedolizumabului administrat intravenos în tratamentul pacienților adulți cu pouchită cronică au fost demonstrate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea în săptămâna 14 și săptămâna 34 (EARNEST). Pacienții înrolați fuseseră supuși proctocolectomiei și anastomozei anale cu pungă ileală (AAPI) pentru colită ulcerativă cu cel puțin un an anterior randomizării și dezvoltaseră pouchită cronică activă (definită ca dependentă de antibiotice (recidivantă) sau refractară la antibiotice), cu un scor al indicelui modificat de activitate a bolii în pouchită (IABPm) la momentul inițial ≥ 5 și un subscor endoscopic ≥ 2 . Tuturor pacienților li s-a administrat concomitent tratament cu antibiotic cu ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi de la începutul tratamentului până în săptămâna 4. Pacienților li s-a administrat scheme suplimentare de antibiotice în timpul studiului, după necesități, inclusiv pentru acutizări ale pouchitei.

Pacienții ($n = 102$) au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra vedolizumab 300 mg intravenos sau placebo intravenos în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni, până în săptămâna 30. Criteriul final principal a fost reprezentat de remisia clinică (definită printr-un scor IABPm < 5 și o reducere a scorului IABPm total de ≥ 2 puncte față de momentul inițial) în săptămâna 14. Tabelul 6 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare în săptămâna 14, iar Tabelul 7 prezintă rezultatele criteriilor finale secundare în săptămâna 34.

Tabelul 6. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul EARNEST în săptămâna 14

Criteriu final	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Diferență vedolizumab-placebo (ÎI 95%) [puncte procentuale]
Remisie clinică*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Remisie IABP [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Răspuns clinic [§]	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*Remisia clinică se definește printr-un scor IABPm < 5 și o reducere a scorului IABPm total de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

[†]p $< 0,05$

[‡]Remisia IABP se definește printr-un scor IABP < 7 și o reducere a scorului IABP de ≥ 3 puncte față de momentul inițial

[§]Răspunsul clinic se definește printr-o reducere a scorului IABPm de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

Tabelul 7. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul EARNEST în săptămâna 34

Criteriu final	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Diferență vedolizumab-placebo (Î 95%) [puncte procentuale]
Remisie clinică*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remisie IABP‡	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Răspuns clinic§	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Remisia clinică se definește printr-un scor IABPm < 5 și o reducere a scorului IABPm total de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

‡Remisia IABP se definește printr-un scor IABP < 7 și o reducere a scorului IABP de ≥ 3 puncte față de momentul inițial

§Răspunsul clinic se definește printr-o reducere a scorului IABPm de ≥ 2 puncte față de momentul inițial

La aproximativ două treimi dintre pacienți se administrase anterior (pentru CU sau pouchită) tratament cu un antagonist TNF α (33 în grupul de tratament cu vedolizumab și 31 în grupul cu placebo). Dintre acești pacienți, 33,3% din grupul cu vedolizumab au atins remisia clinică în săptămâna 14 comparativ cu 9,7% din grupul cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vedolizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în colita ulcerativă, boala Crohn și pouchită (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici la doze unice și multiple de vedolizumab au fost studiați la subiecți sănătoși și la pacienți cu colită ulcerativă sau boala Crohn moderat până la sever activă. Parametrii farmacocinetici ai vedolizumabului nu au fost studiați la pacienți cu pouchită, însă se anticipează a fi similari celor observați la pacienții cu colită ulcerativă moderat până la sever activă sau cu boala Crohn.

La pacienții cărora li s-au administrat 300 mg vedolizumab prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute în săptămânile 0 și 2, concentrațiile medii serice minime în săptămâna 6 au fost 27,9 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 15,51) în colita ulcerativă și 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 17,45) în boala Crohn. În cadrul studiilor cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, începând cu săptămâna 6, pacienților li s-au administrat 300 mg vedolizumab prin perfuzie intravenoasă o dată la 8 sau la 4 săptămâni. La pacienții cu colită ulcerativă, concentrațiile medii serice minime la starea de echilibru au fost 11,2 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 7,24), respectiv 38,3 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 24,43). La pacienții cu boala Crohn, concentrațiile medii serice minime la starea de echilibru au fost 13,0 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 9,08), respectiv 34,8 $\mu\text{g/ml}$ (AS $\pm$ 22,55).

Distribuție

Analizele de farmacocinetică pe grupe de pacienți arată că volumul de distribuție al vedolizumab este de aproximativ 5 litri. Legarea vedolizumab de proteinele plasmatice nu a fost evaluată. Vedolizumab este un anticorp monoclonal terapeutic și nu este de așteptat să se lege de proteinele plasmatice.

Vedolizumab nu traversează bariera hematoencefalică după administrarea intravenoasă. Vedolizumab 450 mg administrat intravenos nu a fost detectat în lichidul cefalorahidian al subiecților sănătoși.

Eliminare

Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți care se bazează pe date privind administrarea intravenoasă și subcutanată, arată că clearance-ul vedolizumabului este de aproximativ 0,162 l/zi (pe

calea de eliminare liniară) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 26 zile. Calea exactă de eliminare a vedolizumab este necunoscută. Analizele de farmacocinetică pe grupe de pacienți sugerează că dacă un nivel redus al albuminei, greutatea corporală crescută și tratamentul anterior cu medicamente anti-TNF pot crește clearance-ul vedolizumabului, amplitudinea efectelor acestora nu se consideră relevantă din punct de vedere clinic.

Linearitate

Vedolizumab a prezentat parametri farmacocinetici lineari la concentrații serice de peste 1 µg/ml.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta nu influențează clearance-ul vedolizumabului la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn, pe baza analizelor de farmacocinetică efectuate pe grupe de pacienți. Nu se anticipează ca vârsta să influențeze clearance-ul vedolizumabului la pacienții cu pouchită. Nu s-au efectuat studii formale în scopul examinării efectelor insuficienței renale sau hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai vedolizumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu s-au efectuat studii de lungă durată cu vedolizumab la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al acestuia, deoarece nu există modele de răspuns farmacologic la anticorpi monoclonali. La o specie care prezintă răspuns farmacologic (macac cu coadă lungă), nu au existat dovezi de hiperplazie celulară sau de imunomodulare sistemică potențial asociată cu oncogeneza, în cadrul unor studii de toxicologie cu durata de 13, respectiv 26 săptămâni. Mai mult, nu au fost observate efecte ale vedolizumab asupra ratei de proliferare sau citotoxicității unei linii de celule tumorale umane care exprimă integrina $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale cu vedolizumab. Nu se poate trage o concluzie definitivă privind organele de reproducere masculine la macacul cu coadă lungă în cadrul studiului de toxicitate după doze repetate. Luând în considerare lipsa legării vedolizumabului de țesutul reproducător masculin la maimuță și om și fertilitatea masculină intactă observată la șoarece fără integrina β_7 , nu este de așteptat ca vedolizumab să afecteze fertilitatea masculină.

Administrarea de vedolizumab la femelele gestante de macac cu coadă lungă în timpul majorității perioadelor de gestație nu a condus la dovezi de efecte asupra teratogenității, dezvoltării prenatale sau postnatale a puilor cu vârsta de până la 6 luni. Au fost detectate concentrații scăzute (< 300 µg/l) de vedolizumab în ziua 28 post-partum în laptele a 3 din 11 femele de macac cu coadă lungă tratate cu doze de 100 mg/kg vedolizumab administrate o dată la 2 săptămâni, dar nu au fost detectate la niciunul dintre animalele care au primit 10 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină
Clorhidrat de L-arginină
Zaharoză
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea în uz a soluției reconstituite în flacon a fost demonstrată pentru 8 ore la temperaturi de 2 °C-8 °C.

Stabilitatea în uz a soluției diluate cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în punga de perfuzie a fost demonstrată pentru 12 ore la temperaturi de 20 °C – 25 °C sau pentru 24 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C.

Stabilitatea în uz combinată a vedolizumab în flacon și în punga de perfuzie, diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), este de 12 ore în total la temperaturi de 20 °C – 25 °C sau de 24 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C. O perioadă de 24 ore poate include un interval de până la 8 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C pentru soluția reconstituită în flacon și un interval de până la 12 ore la temperaturi de 20 °C – 25 °C pentru soluția diluată în punga de perfuzie, însă punga de perfuzie trebuie păstrată în frigider (2 °C – 8 °C) pentru intervalul rămas din perioada de 24 ore.

A nu se congela soluția reconstituită în flacon sau soluția diluată în punga de perfuzie.

	Condiții de păstrare	
	Frigider (2°C – 8°C)	20°C – 25°C
Soluție reconstituită în flacon	8 ore	A nu se aplica perioada de așteptare ¹
Soluție diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	24 ore ^{2,3}	12 ore ²

¹ Pentru reconstituire este permis un interval de până la 30 minute

² Acest interval pornește de la presupunerea că soluția reconstituită este diluată imediat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și este ținută exclusiv în punga de perfuzie. Orice interval în care soluția reconstituită a fost ținută în flacon trebuie scăzut din intervalul în care soluția poate fi ținută în punga de perfuzie.

³ Această perioadă poate include un interval de până la 12 ore la temperaturi de 20 °C-25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă de tip 1 (20 ml) prevăzut cu dop din cauciuc și sigiliu din aluminiu protejat cu un capac din plastic.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituire și perfuzare

1. Utilizați o tehnică aseptică atunci când pregătiți soluția Entyvio pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.
2. Îndepărtați capacul detașabil de pe flacon și ștergeți cu un tampon îmbibat în alcool medicinal. Reconstituiți vedolizumab cu 4,8 ml apă sterilă pentru preparate injectabile la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), utilizând o seringă cu ac de calibrul 21-25.
3. Introduceți acul în flacon prin centrul dopului și direcționați jetul de lichid către peretele flaconului, pentru a evita formarea de spumă în exces.
4. Rotiți ușor flaconul timp de cel puțin 15 secunde. Nu îl agitați puternic și nu îl răsturnați.
5. Lăsați flaconul să stea până la 20 minute la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), pentru a permite reconstituirea și pentru ca spuma să dispară; în acest timp, flaconul poate fi rotit și examinat pentru a verifica gradul de dizolvare. Dacă după 20 minute pulberea nu s-a dizolvat complet, mai lăsați 10 minute pentru dizolvare.
6. Înainte de diluare, examinați vizual soluția reconstituită pentru a depista eventualele particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau opalescentă, incolore până la galben deschis și să nu conțină particule vizibile. O soluție reconstituită cu o culoare necaracteristică sau care conține particule nu trebuie administrată.
7. După dizolvare, răsturnați ușor flaconul de 3 ori.
8. Extrageți imediat 5 ml (300 mg) de soluție Entyvio reconstituită utilizând o seringă cu ac de calibrul 21-25.
9. Adăugați 5 ml (300 mg) de soluție Entyvio reconstituită la 250 ml soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și amestecați ușor punga pentru perfuzie (o cantitate de 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu trebuie extrasă din punga pentru perfuzie înainte de a adăuga Entyvio). Nu adăugați alte medicamente în soluția perfuzabilă preparată sau în setul de perfuzie intravenoasă. Administrați soluția pentru perfuzie într-un interval de 30 minute (vezi pct. 4.2).

După reconstituire, soluția perfuzabilă trebuie utilizată cât mai curând posibil.

A nu se păstra nicio parte neutilizată din soluția reconstituită sau din soluția perfuzabilă pentru reutilizare.

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 mai 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține 108 mg vedolizumab în 0,68 ml.

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 108 mg vedolizumab în 0,68 ml.

Vedolizumab este un anticorp monoclonal IgG₁ umanizat produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție incoloră până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Colită ulcerativă

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

Boala Crohn

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul colitei ulcerative sau al bolii Crohn, vezi pct. 4.4. Pacienții trebuie să primească prospectul.

Doze

Colită ulcerativă și boala Crohn

Schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la

2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată la locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea. Pentru schema de administrare prin perfuzie intravenoasă, vezi pct. 4.2 din Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă RCP.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare.

Nu există date privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în timpul tratamentului de întreținere.

La pacienții care au prezentat răspuns la tratamentul cu vedolizumab, se poate reduce doza de corticosteroizi și/sau tratamentul cu corticosteroizi poate fi întrerupt, conform asistenței medicale standard.

Reînceperea tratamentului și administrare (administrări) omise

Dacă tratamentul cu vedolizumab cu administrare subcutanată este întrerupt sau dacă un pacient omite o administrare (administrări) programată de vedolizumab cu administrare subcutanată, pacientul trebuie sfătuit să injecteze următoarea doză subcutanată cât mai curând posibil și apoi la fiecare 2 săptămâni după aceea. În studiile clinice, perioada de întrerupere a tratamentului s-a prelungit până la maxim 46 de săptămâni, fără înmulțirea evidentă a reacțiilor adverse sau a reacțiilor de la locul administrării injectiei pe parcursul reluării tratamentului cu vedolizumab cu administrare subcutanată (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți nu au arătat niciun efect al vârstei (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Vedolizumab nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea vedolizumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Entyvio soluție injectabilă (într-o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut) este destinată exclusiv injectiei subcutanate.

După instruirea corespunzătoare în vederea învățării tehnicii corecte de injectie subcutanată, un pacient sau un îngrijitor poate injecta vedolizumab subcutanat, dacă medicul său consideră că acest lucru este adecvat. Instrucțiunile complete de administrare cu ajutorul seringii preumplute sau al stiloului injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospectul respectiv.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind prepararea și precauții speciale privind manipularea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții severe active, cum sunt tuberculoza (TBC), sepsisul, cytomegalovirusul, listerioza și infecțiile oportuniste, cum este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

În studiile clinice, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, majoritatea acestora fiind de intensitate ușoară până la moderată (vezi pct. 4.8).

Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție severă, administrarea vedolizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat (vezi pct. 4.3).

Infecții

Vedolizumab este un antagonist al integrinei care prezintă selectivitate intestinală, fără activitate imunosupresoare sistemică identificată (vezi pct. 5.1).

Medicii trebuie să cunoască posibilitatea riscului crescut de infecții oportuniste sau de infecții pentru care intestinul constituie o barieră defensivă (vezi pct. 4.8). Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, severe până când infecțiile nu sunt ținute sub control, iar medicii trebuie să ia în considerare posibilitatea opririi tratamentului la pacienții care prezintă o infecție severă în timpul tratamentului de lungă durată cu vedolizumab. Este necesară prudență atunci când se ia în considerare utilizarea vedolizumab la pacienții cu o infecție cronică severă controlată sau cu antecedente de infecții severe recurente. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea infecțiilor înainte, în timpul și după tratament.

Vedolizumab este contraindicat la pacienții cu tuberculoză activă (vezi pct. 4.3). Înainte de începerea tratamentului cu vedolizumab, pacienții trebuie examinați pentru depistarea tuberculozei, în conformitate cu practica locală. Dacă este diagnosticată o tuberculoză latentă, înainte de începerea administrării vedolizumab trebuie inițiat tratamentul anti-tuberculoză adecvat, în conformitate cu recomandările locale. La pacienții diagnosticați cu TBC în perioada în care urmează tratament cu vedolizumab, tratamentul cu vedolizumab trebuie întrerupt până la rezolvarea infecției TBC.

Unii antagoniști ai integrinei și unele medicamente imunosupresoare sistemice au fost asociate cu leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), care este o infecție oportunistă rară și adesea cu rezultat letal, determinată de virusul John Cunningham (JC). Prin legarea de integrina $\alpha_4\beta_7$ exprimată pe limfocitele din homingul intestinal, vedolizumab exercită un efect imunosupresor specific intestinului. Cu toate că nu s-a observat niciun efect imunosupresor sistemic la subiecții sănătoși, efectele asupra funcționării sistemice a sistemului imunitar la pacienții cu boală inflamatorie intestinală nu sunt cunoscute.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze pacienții care urmează tratament cu vedolizumab pentru depistarea debutului sau agravării oricăror semne și simptome neurologice și, în cazul apariției acestora, să ia în considerare posibilitatea trimiterii pacientului la neurologie. Dacă se suspectează prezența LMP, tratamentul cu vedolizumab trebuie întrerupt; dacă se confirmă, tratamentul trebuie oprit definitiv.

Patologii maligne

Riscul de patologii maligne este crescut la pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de apariție a patologiilor maligne (vezi pct. 4.8).

Utilizarea anterioară și concomitentă de medicamente biologice

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice cu vedolizumab pentru pacienții tratați anterior cu natalizumab sau rituximab. Este necesară prudență atunci când se evaluează posibilitatea utilizării vedolizumab la acești pacienți.

Pacienții expuși anterior la natalizumab ar trebui în mod normal să aștepte o perioadă de cel puțin 12 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu vedolizumab, dacă starea clinică a pacientului nu indică altfel.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind utilizarea concomitentă de vedolizumab și imunosupresoare biologice. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea vedolizumab la acești pacienți.

Vaccinuri vii și orale

În cadrul unui studiu controlat cu placebo, efectuat cu voluntari sănătoși, o doză unică de 750 mg vedolizumab nu a redus ratele de imunizare protectoare față de virusul hepatitei B la subiecții care au fost vaccinați intramuscular cu 3 doze de antigen de suprafață recombinant al hepatitei B. Subiecții expuși la vedolizumab au prezentat rate de seroconversie mai scăzute după ce li s-a administrat un vaccin holeric oral inactivat. Impactul asupra altor vaccinuri orale și nazale nu este cunoscut. Se recomandă ca, înainte de începerea tratamentului cu vedolizumab, toți pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, în conformitate cu îndrumările actuale de imunizare. Pacienților cărora li se administrează tratament cu vedolizumab li se pot administra în continuare vaccinuri inactivate. Nu sunt disponibile date privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează vedolizumab. Administrarea vaccinului antigripal trebuie să se efectueze prin injectare, conform practicii clinice de rutină. Alte vaccinuri vii pot fi administrate concomitent cu vedolizumab numai dacă beneficiile depășesc în mod clar riscurile.

Inducerea remisiiei în boala Crohn

Inducerea remisiiei în boala Crohn poate dura până la 14 săptămâni la unii pacienți. Motivele acestora nu sunt complet cunoscute și ar putea avea legătură cu mecanismul de acțiune. Acest lucru trebuie luat în considerare mai ales la pacienții cu boală activă severă la momentul inițial, care nu au fost tratați anterior cu antagoniști TNF α (vezi și pct. 5.1).

Analizele exploratorii efectuate pe subgrupuri, provenite din studii clinice la boala Crohn, sugerează că vedolizumab, administrat la pacienți fără tratament concomitent cu corticosteroizi, poate fi mai puțin eficace pentru inducerea remisiiei în boala Crohn decât la pacienții cărora li se administrau deja corticosteroizi concomitent (indiferent de imunomodulatele administrate concomitent, vezi pct. 5.1).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Vedolizumab a fost studiat la pacienți adulți cu colită ulcerativă și boala Crohn cu administrarea concomitentă de corticosteroizi, imunomodulatoare (azatioprină, 6-mercaptopurină și metotrexat) și

aminosalicilați. Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți sugerează că administrarea concomitentă a acestor medicamente nu a avut un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai vedolizumab. Efectul vedolizumab asupra parametrilor farmacocinetici ai medicamentelor administrate concomitent în mod frecvent nu a fost studiat.

Vaccinări

Vaccinurile vii, în mod particular vaccinurile vii orale, trebuie utilizate cu prudență în asociere cu vedolizumab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție adecvată pentru a preveni apariția sarcinii și să continue să utilizeze metoda respectivă timp de cel puțin 18 săptămâni de la ultimul tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea vedolizumab la femeile gravide sunt limitate.

În cadrul unui studiu prospectiv observațional de mică anvergură, rata malformațiilor congenitale majore a fost de 7,4% la 99 femei cu colită ulcerativă sau boala Crohn tratate cu vedolizumab și de 5,6% la 76 femei cu colită ulcerativă sau boala Crohn tratate cu alte medicamente biologice (riscul relativ ajustat (RR) 1,07, interval de încredere (ÎI) 95%: 0,33; 3,52).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vedolizumab în timpul sarcinii, exceptând cazul în care beneficiile depășesc în mod clar orice risc potențial atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Alăptarea

Vedolizumabul a fost detectat în laptele uman. Nu se cunosc efectele vedolizumabului asupra sugarilor alăptați și efectele asupra producției de lapte. În cadrul unui studiu efectuat la femei care alăptează, orientat doar asupra laptelui, care a evaluat concentrația de vedolizumab din laptele matern al femeilor care alăptau și care aveau colită ulcerativă sau boala Crohn și cărora li s-a administrat vedolizumab, concentrația de vedolizumab din laptele matern uman a fost de aproximativ 0,4%-2,2% din concentrația serică maternă obținută în studiile anterioare efectuate cu vedolizumab. Doza medie zilnică estimată de vedolizumab ingerată de sugar a fost de 0,02 mg/kg și zi, ceea ce înseamnă aproximativ 21% din doza medie zilnică maternă ajustată în funcție de greutatea corporală.

Utilizarea vedolizumabului la femeile care alăptează trebuie să țină seama de beneficiul tratamentului pentru mamă și de posibilele riscuri pentru sugar.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele vedolizumab asupra fertilității umane. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în mod formal în studii la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vedolizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece la un număr mic de pacienți a fost raportată amețeala.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt infecțiile (de exemplu rinofaringită, infecție la nivelul tractului respirator superior, bronșită, gripă și sinuzită), cefaleea, greața, pirexia, oboseala, tusea, artralgia.

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic între profilul general de siguranță și reacțiile adverse ale pacienților care au primit vedolizumab cu administrare subcutanată comparativ cu profilul de siguranță observat în studiile clinice cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, cu excepția reacțiilor la locul de administrare a injecției (cu administrare subcutanată).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarea listă a reacțiilor adverse se bazează pe experiența dobândită din studiile clinice și după punerea pe piață a medicamentului, iar reacțiile sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate pe următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție (reacții) adversă (adverse)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Frecvente	Pneumonie, Infecție cu <i>Clostridium difficile</i> , Bronșită, Gastroenterită, Infecție la nivelul tractului respirator superior, Gripă, Sinuzită, Faringită, <i>Herpes zoster</i>
	Mai puțin frecvente	Infecție la nivelul tractului respirator, Candidoză vulvovaginală, Candidoză bucală
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacție anafilactică, Șoc anafilactic
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Parestezii
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încetșată
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Durere orofaringiană, Congestie nazală, Tuse
	Cu frecvență necunoscută	Boală pulmonară interstițială

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție (reacții) adversă (adverse)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Abces anal, Fisură anală, Greață, Dispepsie, Constipație, Distensie abdominală, Flatulență, Hemoroizi
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Foarte rare	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, eczemă, eritem, transpirații nocturne, acnee
	Mai puțin frecvente	Foliculită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie
	Frecvente	Spasme musculare, Dureri de spate, Slăbiciune musculară, Oboseală, Dureri la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Pirexie, Reacție la locul administrării perfuziei (incluzând: durere la locul administrării perfuziei și iritație la locul administrării perfuziei), Reacție legate de perfuzie, Reacții la locul administrării injectiei [#]
	Mai puțin frecvente	Frisoane, Senzație de frig

[#]Exclusiv în caz de administrare subcutanată.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul administrării injectiei

Au fost raportate reacții la locul administrării injectiei (inclusiv durere, edem, eritem sau prurit) la 5,1% dintre pacienții care au primit vedolizumab cu administrare subcutanată (analiză de siguranță în comun). Niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului din cadrul studiului sau la modificarea schemei de administrare. Majoritatea reacțiilor la locul administrării injectiei s-au rezolvat în 1-4 zile. Nu a fost raportat nici un caz de anafilaxie în urma administrării subcutanate de vedolizumab.

Infecții

În cadrul studiilor controlate GEMINI 1 și 2, efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, incidența infecțiilor a fost de 0,85 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab și de 0,70 per an-pacient la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile au constat în principal din rinofaringită, infecție a tractului respirator superior, sinuzită și infecții ale tractului urinar. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu vedolizumab după ce infecția a fost tratată.

În cadrul studiilor controlate GEMINI 1 și 2, efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, incidența infecțiilor grave a fost de 0,07 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab și de 0,06 per an-pacient la pacienții tratați cu placebo. În timp, nu a existat nicio creștere semnificativă a incidenței infecțiilor grave.

În cadrul studiilor controlate și deschise, efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă la adulți, au fost raportate infecții grave care au inclus tuberculoză, sepsie (unele cazuri cu rezultat letal), sepsie cu salmonella, meningită cu listeria și colită cu cytomegalovirus.

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab cu administrare subcutanată, incidența infecțiilor a fost de 0,26 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab. Cele mai frecvente infecții au fost nazofaringita, infecția tractului respirator superior, bronșita și gripa.

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab cu administrare subcutanată, incidența infecțiilor grave a fost de 0,02 per an-pacient la pacienții tratați cu vedolizumab cu administrare subcutanată.

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă și cu administrare subcutanată, incidența infecțiilor la pacienții tratați cu vedolizumab cu IMC de 30 kg/m² și peste a fost mai mare decât la cei cu IMC sub 30 kg/m².

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă și cu administrare subcutanată, a fost raportată o incidență ușor mai mare a infecțiilor grave la pacienții tratați cu vedolizumab care au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNF α în comparație cu pacienții care nu au urmat nici un tratament anterior cu un antagonist TNF α .

Patologii maligne

Global, rezultatele de la programul clinic până în prezent nu sugerează un risc crescut de patologii maligne la tratamentul cu vedolizumab; cu toate acestea, numărul de patologii maligne a fost redus, iar expunerea pe termen lung a fost limitată. Evaluările de siguranță pe termen lung sunt în curs de desfășurare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate prin perfuzie intravenoasă doze de până la 10 mg/kg (de aproximativ 2,5 ori mai mult decât doza recomandată). În cadrul studiilor clinice nu s-a observat toxicitate care să impună limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, anticorpi monoclonali, codul ATC: L04AG05.

Mecanism de acțiune

Vedolizumab este un material biologic imunosupresor care prezintă selectivitate intestinală. Este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă specific de integrina $\alpha_4\beta_7$, care se exprimă preferențial pe limfocitele T ajutătoare din homingul intestinal. Prin legarea de $\alpha_4\beta_7$ pe anumite limfocite, vedolizumab inhibă aderența acestor celule la molecula 1 de aderență celulară la adresa de la nivelul mucoasei (MAdCAM-1), dar nu și la molecula 1 de aderență celulară vasculară (VCAM-1). MAdCAM-1 se exprimă în principal pe celulele endoteliale intestinale și joacă un rol critic în

homingul limfocitelor T la țesuturile de la nivelul tractului gastro-intestinal. Vedolizumab nu se leagă de integritățile $\alpha_4\beta_1$ și $\alpha_E\beta_7$ și nu inhibă funcționarea acestora.

Integrina $\alpha_4\beta_7$ se exprimă pe un subset discret de limfocite T ajutătoare de memorie, care migrează preferențial în tractul gastro-intestinal (GI) și determină inflamația caracteristică colitei ulcerative și bolii Crohn, ambele fiind boli inflamatorii cronice ale tractului GI mediate imunologic. Vedolizumab reduce inflamația gastro-intestinală la pacienții cu CU și BC. Inhibarea interacțiunii $\alpha_4\beta_7$ cu MAdCAM-1 cu vedolizumab previne transmigrarea limfocitelor T helper cu memorie din homingul intestinal prin endoteliul vascular în țesutul parenchimos la primatelor non-umane și a indus o creștere reversibilă de 3 ori a acestor celule în sângele periferic. Precursorul murin al vedolizumabului a ameliorat inflamația gastro-intestinală la maimuțele tamarin cu creastă albă care sufereau de un model de colită ulcerativă.

La subiecții sănătoși, la pacienții cu colită ulcerativă sau la pacienții cu boala Crohn, vedolizumab nu crește nivelul neutrofilelor, bazofilelor, eozinofilelor, limfocitelor B helper și T citotoxice, limfocitelor T helper cu memorie totale, monocitelor sau celulelor natural killer, fără leucocitoză observată în sângele periferic.

Vedolizumab nu a afectat răspunsul imun și inflamația la nivelul sistemului nervos central în encefalomielita autoimună experimentală la primatelor non-umane, un model de scleroză multiplă. Vedolizumab nu a afectat răspunsurile imune la testul de provocare cu antigeni în derm și mușchi (vezi pct. 4.4). Spre deosebire de aceasta, vedolizumab a inhibat un răspuns imun la testul de provocare cu antigeni gastro-intestinali la voluntarii umani sănătoși (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu vedolizumab se pot dezvolta anticorpi împotriva vedolizumabului, majoritatea acestora fiind neutralizanti. Formarea anticorpilor anti-vedolizumab este asociată cu creșterea clearance-ului vedolizumabului și cu scăderea incidenței remisiei clinice.

Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în doze de la 0,2 la 10 mg/kg, s-a observat la pacienți o saturație > 95% a receptorilor $\alpha_4\beta_7$ pe subseturile de limfocite circulante implicate în răspunsul imun intestinal.

Vedolizumab nu a afectat migrația a $CD4^+$ și $CD8^+$ în SNC, după cum s-a demonstrat prin lipsa modificărilor proporției $CD4^+/CD8^+$ în lichidul cefalorahidian înainte și după administrarea vedolizumab la voluntarii umani sănătoși. Aceste date sunt în concordanță cu investigațiile efectuate la primat non-umane care nu au detectat efecte asupra răspunsului imun al SNC.

Eficacitate și siguranță clinică

Colită ulcerativă – vedolizumab pentru administrare intravenoasă

Eficacitatea și siguranța vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderat până la sever activă (scor Mayo 6-12 cu subscor endoscopic ≥ 2) au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a evaluat criteriile finale de eficacitate în săptămâna 6 și în săptămâna 52 (GEMINI 1). Pacienții înscriși au eșuat la cel puțin 1 tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagonistul TNF α infliximab (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare.

Pentru evaluarea criteriilor finale din săptămâna 6, 374 pacienți au fost randomizați în mod dublu-orb (3:2) pentru a primi vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămâna 0 și în săptămâna 2. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți cu răspuns clinic (definit ca o reducere a scorului Mayo complet cu ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ din valoarea de la momentul inițial, însoțită de o reducere a

subscorului sângerărilor rectale cu ≥ 1 punct sau un subscor absolut al sângerărilor rectale ≤ 1 punct) în săptămâna 6. Tabelul 2 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare evaluate.

Tabelul 2. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 6 a studiului GEMINI 1

Criteriu final	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Răspuns clinic	26%	47%*
Remisie clinică [§]	5%	17% [†]
Vindecarea mucoasei [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisie clinică: scor Mayo complet ≤ 2 puncte și niciun subscor individual > 1 punct

[¶]Vindecarea mucoasei: subscor Mayo endoscopic ≤ 1 punct

Efectul benefic al vedolizumab asupra răspunsului clinic, remisiei și vindecării mucoasei a fost observat atât la pacienții care nu au fost expuși anterior la un antagonist TNF α , cât și la cei care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α .

În studiul GEMINI 1, 2 cohorte de pacienți au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2: pacienții din cohorta 1 au fost randomizați pentru a primi fie vedolizumab 300 mg, fie placebo în regim dublu-orb, iar pacienții din cohorta 2 au fost tratați cu vedolizumab 300 mg în regim deschis. Pentru evaluarea eficacității în săptămâna 52, 373 pacienți din cohortele 1 și 2 care au fost tratați cu vedolizumab și au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1:1) la 1 dintre următoarele regimuri de tratament începând cu săptămâna 6: vedolizumab 300 mg o dată la 8 săptămâni, vedolizumab 300 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 4 săptămâni. Începând cu săptămâna 6, pacienților care au prezentat un răspuns clinic și cărora li s-au administrat corticosteroizi li s-a cerut să înceapă un regim de reducere a dozei de corticosteroizi. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52. Tabelul 3 prezintă rezultatele criteriilor finale principale și secundare evaluate.

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 a studiului GEMINI 1

Criteriu final	Placebo n = 26*	Vedolizumab IV o dată la 8 săptămâni n = 122	Vedolizumab IV o dată la 4 săptămâni n = 125
Remisie clinică	16%	42% [†]	45% [†]
Răspuns clinic de durată [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Vindecarea mucoasei	20%	52% [†]	56% [†]
Remisie clinică de durată [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remisie clinică fără corticosteroizi*	14%	31% [§]	45% [†]

*Grupele cu placebo includ subiecții care au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Răspuns clinic de durată: răspuns clinic în săptămânile 6 și 52

[#]Remisie clinică de durată: remisie clinică în săptămânile 6 și 52

*Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi începând cu săptămâna 6 și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților au fost n = 72 pentru placebo, n = 70 pentru vedolizumab o dată la 8 săptămâni și n = 73 pentru vedolizumab o dată la 4 săptămâni

Analizele exploratorii furnizează date suplimentare privind principalele subgrupe de pacienți studiate. Aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α . Dintre acești pacienți, 37% primeau vedolizumab o dată la 8 săptămâni, 35% primeau vedolizumab o dată la 4 săptămâni și 5% primeau placebo și au ajuns la remisie clinică în săptămâna 52. S-au observat îmbunătățiri ale răspunsului clinic de durată (47%, 43%, 16%), vindecării mucoasei (42%,

48%, 8%), remisiei clinice de durată (21%, 13%, 3%) și remisiei clinice fără corticosteroizi (23%, 32%, 4%) la grupele de pacienți care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α și care au fost tratați cu vedolizumab o dată la 8 săptămâni, vedolizumab o dată la 4 săptămâni, respectiv placebo.

Pacienții care nu au prezentat răspuns în săptămâna 6 au rămas în studiu și au primit vedolizumab o dată la 4 săptămâni. Răspunsul clinic cu utilizarea scorurilor Mayo parțiale a fost atins în săptămâna 10 și în săptămâna 14 prin proporții mai mari de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab (32%, respectiv 39%), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (15%, respectiv 21%).

Pacienților care au pierdut răspunsul la vedolizumab când au fost tratați o dată la 8 săptămâni li s-a permis să intre într-un studiu extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 25% dintre pacienți în săptămâna 28 și în săptămâna 52.

Pacienților care au prezentat un răspuns clinic după ce au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2 și care au fost randomizați apoi la placebo (timp de 6-52 săptămâni) și au pierdut răspunsul li s-a permis să intre în studiul extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 45% dintre pacienți până în săptămâna 28 și la 36% dintre pacienți până în săptămâna 52.

În acest studiu extins în regim deschis, beneficiile tratamentului cu vedolizumab, evaluate prin scorul Mayo parțial, remisia clinică și răspunsul clinic au fost prezente timp de până la 196 săptămâni.

Calitatea vieții legată de starea de sănătate (HRQOL) a fost evaluată prin Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ), un instrument specific bolii, și prin SF-36 și EQ-5D, care sunt valori generice. Analiza exploratorie a arătat că ameliorările semnificative din punct de vedere clinic au fost observate la grupele cu vedolizumab, iar ameliorările au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupa cu placebo în săptămâna 6 și în săptămâna 52 la scorurile EQ-5D și EQ-5D VAS, toate subscalele IBDQ (simptome intestinale, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială) și la toate subscalele SF-36, incluzând Rezumatul componentei fizice (PCS) și Rezumatul componentei psihice (MCS).

Colita ulcerativă - vedolizumab pentru administrare subcutanată

Eficacitatea și siguranța vedolizumab cu administrare subcutanată în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderat până la sever activă (scor Mayo de la 6 la 12 cu subscor endoscopic ≥ 2) au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, evaluând criteriile finale de eficacitate în săptămâna 52 (VISIBLE 1). În cadrul studiului VISIBLE 1, pacienții înscrși (n = 383) au eșuat la cel puțin 1 tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagoniști TNF α (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare.

Pacienții care au prezentat un răspuns clinic la tratamentul în regim deschis cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 6 au fost eligibili pentru randomizare. Pentru evaluarea criteriilor finale din săptămâna 52, 216 (56,4%) pacienți au fost randomizați și tratați în mod dublu orb (2:1:1) cu 1 dintre următoarele scheme de administrare: vedolizumab cu administrare subcutanată 108 mg o dată la 2 săptămâni, vedolizumab prin perfuzie intravenoasă 300 mg o dată la 8 săptămâni sau placebo.

Baza demografică a fost similară pentru pacienții din grupele cu vedolizumab și placebo. Scorul de referință Mayo a fost cuprins între 9 și 12 (colită ulcerativă severă) la aproximativ 62% și între 6 și 8 (colită ulcerativă moderată) la aproximativ 38% din numărul total de pacienți cuprinși în studiu.

Remisia clinică finală a studiului primar a fost definită ca un scor Mayo complet de ≤ 2 puncte și nici un subscor individual > 1 punct în săptămâna 52 la pacienții care au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 a tratamentului de inducție cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă. Răspunsul clinic a fost definit ca o reducere a scorului Mayo complet de ≥ 3 puncte și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, cu o scădere asociată a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 punct sau un subscor absolut de sângerare rectală de ≤ 2 puncte și nici un subscor individual > 1 punct.

Tabelul 4 prezintă rezultatele evaluate din criteriile finale primare și secundare.

Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 a studiului VISIBLE I

Criteriu final ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 106	Vedolizumab IV 300 mg o dată la 8 săptămâni n = 54	Diferența estimată ^c a tratamentului (95% Î) Vedolizumab SC vs. placebo	Valoarea P ^c
Remisie clinică ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Vindecarea mucoasei ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Răspuns clinic de durată ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Remisie clinică de durată ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remisie fără corticosteroizi ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aCriteriile finale sunt prezentate în ordinea în care a fost efectuată testarea cu secvență fixă pentru controlul erorii de tip 1 la 5%

^bGrupa cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

^cEstimarea diferenței de tratament și a valorii p pentru toate criteriile finale se bazează pe metoda Cochrane-Mantel-Haenszel

^dRemisie clinică: scor Mayo complet de ≤ 2 puncte și niciun subscor individual > 1 punct în săptămâna 52

^eVindecarea mucoasei: subscor endoscopic Mayo de ≤ 1 punct

^fRăspuns clinic de durată: răspuns clinic în săptămânile 6 și 52

^gRemisie clinică de durată: remisie clinică în săptămânile 6 și 52

^hRemisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial au fost n = 24 pentru placebo, n = 45 pentru vedolizumab subcutanat și n = 21 pentru vedolizumab intravenos

NS = nesemnificativ (valoare p > 0,05 cu 2 capete)

Criteriile finale primare și secundare au fost analizate în subgrupe de pacienți care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α (37%; n = 80) și la pacienții care nu au mai urmat anterior nici un tratament cu un antagonist TNF α (63%; n = 136). Rezultatele pacienților din cadrul studiului tratați cu placebo și vedolizumab subcutanat în aceste subgrupe sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Rezultatele studiului VISIBLE 1 din săptămâna 52, analizate prin prisma răspunsului la tratamentul anterior cu un antagonist TNF α

	Tratament o dată la 2 săptămâni	
	Placebo	Vedolizumab SC 108 mg
Eșec la tratamentul anterior cu un antagonist TNFα	n = 19	n = 39
Remisie clinică	5,3%	33,3%
Vindecarea mucoasei	5,3%	46,2%
Răspuns clinic de durată	15,8%	66,7%
Remisie clinică de durată	0%	2,6%
Remisie clinică fără corticosteroizi ^a	8,3%	27,3%
Fără tratament anterior cu un antagonist TNFα	n = 37	n = 67
Remisie clinică	18,9%	53,7%
Vindecarea mucoasei	29,7%	62,7%
Răspuns clinic de durată	35,1%	62,7%
Remisie clinică de durată	8,1%	22,4%
Remisie clinică fără corticosteroizi ^b	8,3%	30,4%

^a Pacienții care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α și care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial au fost n = 12 pentru placebo și n = 22 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată

^b Pacienții care nu au mai urmat anterior un tratament cu un antagonist TNF α și care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial au fost n = 12 pentru placebo și n = 23 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată

Calitatea vieții legată de starea de sănătate (HRQOL) a fost evaluată prin Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ), un instrument specific bolii, și prin EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, incluzând EQ 5D VAS), care sunt valori generice. Productivitatea muncii a fost evaluată printr-un chestionar privind deficiența de activitate și productivitate a muncii (WPAI-UC). Pacienții tratați cu vedolizumab cu administrare subcutanată au menținut ameliorări ale scorurilor IBDQ, EQ 5D și WPAI-UC în săptămâna 52 într-o măsură mai mare decât pacienții care au primit placebo.

Pacienții care au finalizat studiul VISIBLE 1 au fost eligibili pentru înscrierea într-un studiu extins pe termen lung și în regim deschis pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu vedolizumab cu administrare subcutanată la pacienții cu colită ulcerativă sau boala Crohn.

Pacienții din cadrul studiului VISIBLE 1 care nu au prezentat răspuns clinic în săptămâna 6 au primit o a treia doză de vedolizumab 300 mg prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 6. Dintre pacienții care au primit o a treia doză de vedolizumab 300 mg prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 6, 79,7% (114/143) au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 14. Pacienții care au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 14 au fost eligibili pentru înscrierea într-un studiu extins în regim deschis și să primească vedolizumab subcutanat 108 mg o dată la 2 săptămâni. Remisia clinică, așa cum a fost evaluată prin scorul parțial Mayo (o valoare standardizată care include 3 din cele 4 subscoruri ale scorului Mayo complet: frecvența scaunelor, sângerare rectală și evaluarea globală a medicului) a fost prezentă la 39,2% (40/102) dintre acești pacienți în săptămâna 40, după trecerea la vedolizumab cu administrare subcutanată în cadrul studiului extins în regim deschis.

Pacienții randomizați în grupa de tratament cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă din cadrul studiului VISIBLE 1 au primit vedolizumab 300 mg prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și o dată la 8 săptămâni după aceea până în săptămâna 52. În săptămâna 52, acești pacienți au intrat în studiul extins în regim deschis și au primit vedolizumab cu administrare subcutanată 108 mg o dată la 2 săptămâni. Remisia clinică, evaluată prin scorul Mayo parțial, a fost menținută la 77% dintre pacienți la 24 de săptămâni după trecerea la vedolizumab cu administrare subcutanată în studiul extins în regim deschis.

Eficacitatea și siguranța vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn moderat până la sever activă (scorul indicelui de activitate al bolii Crohn [CDAI] 220-450) au fost evaluate în 2 studii (GEMINI 2 și 3). Pacienții înscriși au eșuat la cel puțin 1 tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagoniști TNF α (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de corticosteroizi, imunomodulatoare și antibiotice.

Studiul GEMINI 2 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat criterii finale de eficacitate în săptămâna 6 și în săptămâna 52. Pacienții (n = 368) au fost randomizați în mod dublu-orb (3:2) pentru a primi 2 doze de vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămâna 0 și în săptămâna 2. Cele 2 criterii finale principale le-au constituit proporția de pacienți în remisie clinică (definită ca scor CDAI $\leq$ 150 puncte) în săptămâna 6 și proporția de pacienți cu răspuns clinic îmbunătățit (definit ca o reducere $\geq$ 100 puncte a scorului CDAI față de momentul inițial) în săptămâna 6 (vezi Tabelul 6).

Studiul GEMINI 2 a constat din 2 cohorte de pacienți care au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2: pacienții din cohorta 1 au fost randomizați pentru a primi fie vedolizumab 300 mg, fie placebo în regim dublu-orb, iar pacienții din cohorta 2 au fost tratați cu vedolizumab 300 mg în regim deschis. Pentru evaluarea eficacității în săptămâna 52, 461 pacienți din cohortele 1 și 2 care au fost tratați cu vedolizumab și au prezentat un răspuns clinic (definit ca o reducere $\geq$ 70 puncte a scorului CDAI față de momentul inițial) în săptămâna 6 au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1:1) la 1 dintre următoarele regimuri de tratament începând cu săptămâna 6: vedolizumab 300 mg o dată la 8 săptămâni, vedolizumab 300 mg o dată la 4 săptămâni sau placebo o dată la 4 săptămâni. Pacienților care au prezentat un răspuns clinic în săptămâna 6 li s-a cerut să înceapă reducerea dozei de corticosteroizi. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 52 (vezi Tabelul 7).

Studiul GEMINI 3 a fost un al doilea studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo care a evaluat eficacitatea în săptămâna 6 și în săptămâna 10 la subgrupa de pacienți definită ca prezentând eșec la cel puțin 1 tratament convențional și la un tratament cu un antagonist TNF α (incluzând non-responsivi primari), precum și la toate grupele de pacienți, care au inclus și pacienți care au eșuat la cel puțin 1 tratament convențional și nu au urmat anterior tratament cu un antagonist TNF α . Pacienții (n = 416), care au inclus aproximativ 75% pacienți cu eșec la tratamentul la un antagonist TNF α , au fost randomizați în mod dublu-orb (1:1) pentru a primi vedolizumab 300 mg sau placebo în săptămânile 0, 2 și 6. Criteriul final principal l-a constituit proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna 6 la subgrupa de pacienți cu eșec la tratamentul cu un antagonist TNF α . După cum se observă în Tabelul 6, deși criteriul final principal nu a fost îndeplinit, analizele exploratorii arată că s-au observat rezultate semnificative din punct de vedere clinic.

Tabelul 6. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiile GEMINI 2 și 3 în săptămâna 6 și în săptămâna 10

Criteriu final al studiului	Placebo	Vedolizumab IV
Studiul GEMINI 2		
Remisie clinică, săptămâna 6		
Global	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Răspuns clinic îmbunătățit, săptămâna 6		
Global	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Modificare a PCR serică de la momentul inițial până în săptămâna 6, medie [‡] (mcg/ml)		
Global [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studiul GEMINI 3		
Remisie clinică, săptămâna 6		
Global [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α [¶]	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remisie clinică, săptămâna 10		
Global	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remisie clinică susținută ^{¶¶}		
Global	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Răspuns clinic îmbunătățit, săptămâna 6		
Global [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Eșec la antagonist (antagoniști) TNF α [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Fără tratament anterior cu antagonist (antagoniști) TNF α [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†nesemnificativ din punct de vedere statistic

‡criteriul final secundar va fi privit ca exploratoriu în cadrul procedurii de testare statistică specificate în prealabil

§nesemnificativ din punct de vedere statistic, prin urmare celelalte criterii finale nu au fost testate statistic

¶n = 157 pentru placebo și n = 158 pentru vedolizumab

#Remisie clinică susținută: remisie clinică în săptămânile 6 și 10

^Criteriu final exploratoriu

Tabelul 7. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul GEMINI 2 în săptămâna 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV o dată la 8 săptămâni n = 154	Vedolizumab IV o dată la 4 săptămâni n = 154
Remisie clinică	22%	39% [†]	36% [‡]
Răspuns clinic îmbunătățit	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remisie clinică fără corticosteroizi [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remisie clinică de durată [¶]	14%	21%	16%

*Grupele cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi începând cu săptămâna 6 și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților au fost n = 82 pentru placebo, n = 82 pentru vedolizumab o dată la 8 săptămâni și n = 80 pentru vedolizumab o dată la 4 săptămâni

[¶]Remisie clinică de durată: Remisia clinică la ≥ 80% dintre vizitele de studiu, incluzând vizita finală (săptămâna 52)

Analizele exploratorii au examinat efectele corticosteroizilor și imunomodulatorilor administrate concomitent asupra inducerii remisiei cu vedolizumab. Tratamentul asociat, cel mai demn de remarcat cu corticosteroizi administrați concomitent, a părut a fi mai eficace în inducerea remisiei în boala Crohn decât vedolizumab administrat în monoterapie sau concomitent cu imunomodulatoare, care a indicat o diferență mai mică față de placebo în ceea ce privește rata de remisie. Rata de remisie clinică în studiul GEMINI 2 în săptămâna 6 a fost de 10% (diferență față de placebo 2%, ÎI 95%: -6, 10) în cazul administrării fără corticosteroizi, comparativ cu 20% (diferență față de placebo 14%, ÎI 95%: -1, 29) în cazul administrării concomitente de corticosteroizi. În studiul GEMINI 3, în săptămânile 6 și 10, ratele respective de remisie clinică au fost 18% (diferență față de placebo 3%, ÎI 95%: -7, 13), respectiv 22% (diferență față de placebo 8%, ÎI 95%: -3, 19) în cazul administrării fără corticosteroizi, comparativ cu 20% (diferență față de placebo 11%, ÎI 95%: 2, 20), respectiv 35% (diferență față de placebo 23%, ÎI 95%: 12, 33) în cazul administrării concomitente de corticosteroizi. Aceste efecte s-au observat indiferent dacă s-au administrat sau nu concomitent și imunomodulatoare.

Analizele exploratorii furnizează date suplimentare privind principalele subgrupe de pacienți studiate. În studiul GEMINI 2, aproximativ jumătate dintre pacienți au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNFα. Dintre acești pacienți, 28% primeau vedolizumab o dată la 8 săptămâni, 27% primeau vedolizumab o dată la 4 săptămâni și 13% primeau placebo și au ajuns la remisie clinică în săptămâna 52. Răspunsul clinic îmbunătățit a fost atins la 29%, 38%, respectiv 21%, iar remisia clinică fără corticosteroizi a fost atinsă la 24%, 16%, respectiv 0%.

Pacienții care nu au prezentat răspuns în săptămâna 6 în studiul GEMINI 2 au fost reținuți în studiu și au primit vedolizumab o dată la 4 săptămâni. Răspunsul clinic îmbunătățit s-a observat în săptămâna 10 și în săptămâna 14 pentru proporții mai mari de pacienți cărora li s-a administrat vedolizumab – 16%, respectiv 22%, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo – 7%, respectiv 12%. Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește remisia clinică între grupele de tratament la aceste momente. Analizele remisiei clinice în săptămâna 52 la pacienții care au fost non-responsivi în săptămâna 6 dar au prezentat răspuns în săptămâna 10 sau în săptămâna 14 arată că pacienții cu BC non-responsivi pot avea beneficii în urma unei doze de vedolizumab în săptămâna 10.

Pacienților care au pierdut răspunsul la vedolizumab când au fost tratați o dată la 8 săptămâni în studiul GEMINI 2 li s-a permis să intre într-un studiu extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 23% dintre pacienți în săptămâna 28 și la 32% dintre pacienți în săptămâna 52.

Pacienților care au prezentat un răspuns clinic după ce au primit vedolizumab în săptămânile 0 și 2 și care au fost randomizați apoi la placebo (timp de 6-52 săptămâni) și au pierdut răspunsul li s-a permis să intre în studiul extins în regim deschis și li s-a administrat vedolizumab o dată la 4 săptămâni. La acești pacienți, remisia clinică a fost atinsă la 46% dintre pacienți până în săptămâna 28 și la 41% dintre pacienți până în săptămâna 52.

În acest studiu extins deschis, remisia clinică și răspunsul clinic au fost observate la pacienți timp de până la 196 săptămâni.

Analiza exploratorie a arătat că ameliorările semnificative din punct de vedere clinic au fost observate la grupele cu vedolizumab o dată la 4 săptămâni și o dată la 8 săptămâni în studiul GEMINI 2, iar ameliorările au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupa cu placebo de la momentul inițial până în săptămâna 52 la scorurile EQ-5D și EQ-5D VAS, scorul IBDQ total și subscalele IBDQ de simptome intestinale și funcționare sistemică.

Boala Crohn – vedolizumab pentru administrare subcutanată

Eficacitatea și siguranța vedolizumab cu administrare subcutanată în tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn moderat până la sever activă (scorul indicelui de activitate al bolii Crohn [CDAI] 220-450) au fost demonstrate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, care a evaluat criteriile finale de eficacitate în săptămâna 52 (VISIBLE 2). În cadrul studiului VISIBLE 2, pacienții înscriși (n = 644) au prezentat un răspuns inadecvat la, pierderea răspunsului la sau intoleranță la un tratament convențional, incluzând corticosteroizi, imunomodulatoare și/sau antagoniști TNF α (incluzând non-responsivii primari). A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile, administrate pe cale orală, de aminosalicilați, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare.

Pacienții care au prezentat răspuns clinic la tratamentul în regim deschis cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 6 au fost eligibili pentru randomizare. Pentru evaluarea criteriilor finale din săptămâna 52, 409 (64%) pacienți au fost randomizați și tratați în mod dublu orb (2:1) pentru a primi vedolizumab cu administrare subcutanată 108 mg (n = 275) sau placebo cu administrare subcutanată (n = 134) o dată la 2 săptămâni.

Baza demografică a fost similară pentru pacienții din grupele cu vedolizumab și placebo. CDAI de referință a fost > 330 (boală Crohn severă) în aproximativ 41% și $\leq$ 330 (boală Crohn moderată) la aproximativ 59% din numărul total de pacienți ai studiului.

Începând cu săptămâna 6, pacienții care au prezentat un răspuns clinic (definit ca o scădere de $\geq$ 70 de puncte a scorului CDAI de la nivelul inițial) și care primeau corticosteroizi au fost obligați să înceapă un regim de reducere progresivă a corticosteroizilor. Criteriul final primar a fost proporția de pacienți cu remisie clinică (scor CDAI $\leq$ 150) în săptămâna 52. Criteriile finale secundare au fost proporția de pacienți cu răspuns clinic accentuat (descreștere de $\geq$ 100 de puncte a scorului CDAI de la nivelul inițial) în săptămâna 52, proporția de pacienți în remisie fără corticosteroizi (pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial și care au întrerupt tratamentul cu corticosteroizi și erau în remisie clinică) în săptămâna 52 și proporția de pacienți care nu au urmat un tratament anterior cu antagoniști TNF α și care prezintă remisie clinică (scor CDAI $\leq$ 150) în săptămâna 52. Tabelul 8 prezintă rezultatele evaluate pentru criteriile finale primare și secundare.

Tabelul 8. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 52 a studiului VISIBLE 2

Criteriu final*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 275	Diferența estimată [‡] a tratamentului (95% ÎÎ) Vedolizumab SC vs. Placebo	Valoare P [‡]
Remisie clinică [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Răspuns clinic îmbunătățit [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remisie fără corticosteroizi ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Remisie clinică la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{††}

*Criteriile finale sunt prezentate în ordinea în care a fost efectuată testarea cu secvență fixă pentru controlul erorii de tip 1 la 5%

[†] Grupa cu placebo include subiecții care au primit vedolizumab intravenos în săptămâna 0 și în săptămâna 2 și au fost randomizați pentru a primi placebo din săptămâna 6 până în săptămâna 52.

[‡] Estimarea diferenței de tratament și a valorii p pentru toate criteriile finale se bazează pe metoda Cochrane-Mantel-Haenszel

[§]Remisie clinică: scor CDAI ≤ 150, în săptămâna 52

[#]Răspuns clinic îmbunătățit: descreștere de ≥ 100 de puncte a scorului CDAI comparativ cu valoarea inițială (săptămâna 0), în săptămâna 52

^{**} Remisie clinică fără corticosteroizi: pacienți care utilizau corticosteroizi orali la momentul inițial, care au întrerupt administrarea de corticosteroizi și s-au aflat în remisie clinică în săptămâna 52. Numerele pacienților care utilizau corticoizi cu administrare orală la momentul inițial au fost n = 44 pentru placebo și n = 95 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată.

^{††} Remisie clinică (scor CDAI ≤ 150, în săptămâna 52) la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab cu administrare subcutanată

^{††} valoare p nominală

NS = nesemnificativ (valoare p cu 2 capete > 0,05)

Criteriile finale primare și secundare au fost analizate la subgrupe de pacienți care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα (42%; n = 170), pacienții care au prezentat anterior eșec la tratamentul cu un antagonist TNFα (51%; n = 210) și pacienții care au urmat anterior un tratament cu un antagonist TNFα, dar nu au prezentat eșec al tratamentului (7%; n = 29). Rezultatele pacienților din cadrul studiului cărora li s-a administrat placebo și vedolizumab subcutanat în aceste subgrupe sunt prezentate în tabelele 9 și 10.

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții care nu au urmat un tratament anterior cu un antagonist TNFα, în săptămâna 52 a studiului VISIBLE 2

Criteriu final	Placebo n = 63	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 107	Diferența dintre tratamente (95% ÎÎ) Vedolizumab SC vs. Placebo
Remisie clinică	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Răspuns clinic îmbunătățit	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Remisie fără corticosteroizi ^{**}	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

^{**} Pacienții care nu au urmat anterior un tratament cu un antagonist TNFα și care utilizau corticosteroizi cu administrare orală la momentul inițial au fost n = 22 pentru placebo și n = 39 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată

Tabelul 10. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții care au prezentat eșec la un tratament cu un antagonist TNF α , în săptămâna 52 a studiului VISIBLE 2

Criteriu final	Placebo n = 59	Vedolizumab SC 108 mg o dată la 2 săptămâni n = 151	Diferența între tratamente (95% ÎÎ) Vedolizumab SC vs. Placebo
Remisie clinică	28,8%	46,4%	17,6 (3,8, 31,4)
Răspuns clinic îmbunătățit	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8, 18,2)
Remisie fără corticosteroizi **	15,0%	46,2%	31,2 (5,2, 54,5)

** Pacienții care au prezentat eșec la tratamentul anterior cu un antagonist TNF α și care utilizau corticosteroizi cu administrare orală la momentul inițial au fost n = 20 pentru placebo și n = 52 pentru vedolizumab cu administrare subcutanată

Calitatea vieții legată de starea de sănătate (HRQOL) a fost evaluată prin Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ), un instrument specific bolii, și prin EQ-5D (incluzând EQ 5D VAS), care sunt valori generice. Productivitatea muncii a fost evaluată printr-un chestionar privind deficiența de activitate și productivitate a muncii pentru boala Crohn (WPAI-CD). Pacienții tratați cu vedolizumab cu administrare subcutanată au menținut ameliorări ale scorurilor IBDQ, EQ 5D și WPAI-CD în săptămâna 52 într-o măsură mai mare decât pacienții care au primit placebo. Pacienții care au finalizat studiul VISIBLE 2 au fost eligibili pentru înscrierea într-un studiu extins pe termen lung și în regim deschis pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu vedolizumab cu administrare subcutanată la pacienții cu colită ulcerativă sau boala Crohn.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vedolizumab la 1 sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în colita ulcerativă și boala Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici la doze unice și multiple de vedolizumab au fost studiați la subiecți sănătoși și la pacienți cu colită ulcerativă sau boala Crohn moderat până la sever activă.

Absorbție

La pacienții cărora li s-au administrat 300 mg vedolizumab prin perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute în săptămânile 0 și 2, concentrațiile medii serice minime în săptămâna 6 au fost 27,9 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 15,51$) în colita ulcerativă și 26,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 17,45$) în boala Crohn. În cadrul studiilor cu vedolizumab prin perfuzie intravenoasă, începând cu săptămâna 6, pacienților li s-au administrat 300 mg vedolizumab prin perfuzie intravenoasă o dată la 8 sau la 4 săptămâni. La pacienții cu colită ulcerativă, concentrațiile medii serice minime la starea de echilibru au fost 11,2 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 7,24$), respectiv 38,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 24,43$). La pacienții cu boala Crohn, concentrațiile medii serice minime la starea de echilibru au fost 13,0 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 9,08$), respectiv 34,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 22,55$).

În cadrul studiilor la pacienții cu colită ulcerativă sau cu boala Crohn care au primit vedolizumab cu administrare subcutanată, începând cu săptămâna 6, pacienții au primit 108 mg vedolizumab cu administrare subcutanată o dată la 2 săptămâni. Concentrațiile medii serice în stare de echilibru au fost de 35,8 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 15,2$) la pacienții cu colită ulcerativă și 31,4 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 14,7$) la pacienții cu boala Crohn. Biodisponibilitatea vedolizumab după administrarea subcutanată a unei doze unice de 108 mg în raport cu administrarea prin perfuzie intravenoasă a unei doze unice a fost de aproximativ 75%. Durata medie pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 7 zile (interval de 3 până la 14 zile), iar concentrația medie maximă serică (C_{max}) a fost de 15,4 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{AS} \pm 3,2$).

Distribuție

Analizele de farmacocinetică pe grupe de pacienți arată că volumul de distribuție al vedolizumab este de aproximativ 5 litri. Legarea vedolizumab de proteinele plasmatică nu a fost evaluată. Vedolizumab este un anticorp monoclonal terapeutic și nu este de așteptat să se lege de proteinele plasmatică.

Vedolizumab nu traversează bariera hematoencefalică după administrarea intravenoasă. Vedolizumab 450 mg administrat intravenos nu a fost detectat în lichidul cefalorahidian al subiecților sănătoși.

Eliminare

Datele de farmacocinetică pe grupe de pacienți care se bazează pe date privind administrarea intravenoasă și subcutanată arată că clearance-ul vedolizumabului este de aproximativ 0,162 l/zi (pe calea de eliminare liniară) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 26 de zile. Calea exactă de eliminare a vedolizumab este necunoscută. Analizele de farmacocinetică pe grupe de pacienți sugerează că dacă un nivel redus al albuminei, greutatea corporală crescută și tratamentul anterior cu medicamente anti-TNF pot crește clearance-ul vedolizumabului, amplitudinea efectelor acestora nu se consideră relevantă din punct de vedere clinic.

Linearitate

Vedolizumab a prezentat parametri farmacocinetici lineari la concentrații serice de peste 1 µg/ml.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta nu influențează clearance-ul vedolizumabului la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn, pe baza analizelor de farmacocinetică efectuate pe grupe de pacienți. Nu s-au efectuat studii formale în scopul examinării efectelor insuficienței renale sau hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai vedolizumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu s-au efectuat studii de lungă durată cu vedolizumab la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al acestuia, deoarece nu există modele de răspuns farmacologic la anticorpi monoclonali. La o specie care prezintă răspuns farmacologic (macac cu coadă lungă), nu au existat dovezi de hiperplazie celulară sau de imunomodulare sistemică potențial asociată cu oncogeneza, în cadrul unor studii de toxicologie cu durata de 13, respectiv 26 săptămâni. Mai mult, nu au fost observate efecte ale vedolizumab asupra ratei de proliferare sau citotoxicității unei linii de celule tumorale umane care exprimă integrina $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale cu vedolizumab. Nu se poate trage o concluzie definitivă privind organele de reproducere masculine la macacul cu coadă lungă în cadrul studiului de toxicitate după doze repetate. Luând în considerare lipsa legării vedolizumabului de țesutul reproducător masculin la maimuță și om și fertilitatea masculină intactă observată la șoarece fără integrina β_7 , nu este de așteptat ca vedolizumab să afecteze fertilitatea masculină.

Administrarea de vedolizumab la femelele gestante de macac cu coadă lungă în timpul majorității perioadelor de gestație nu a condus la dovezi de efecte asupra teratogenității, dezvoltării prenatale sau postnatale a puilor cu vârsta de până la 6 luni. Au fost detectate concentrații scăzute (< 300 µg/l) de vedolizumab în ziua 28 post-partum în laptele a 3 din 11 femele de macac cu coadă lungă tratate cu doze de 100 mg/kg vedolizumab administrate o dată la 2 săptămâni, dar nu au fost detectate la niciunul dintre animalele care au primit 10 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Dihidrat de citrat de sodiu
L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină
Clorhidrat de L-arginină
Polisorbat 80
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se ține seringile preumplute sau stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
A nu se congela.

Dacă este necesar, o singură seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut poate să fie ținută/ținut în afara frigiderului, protejată/protejat de lumină, la temperatura camerei (până la 25 °C), timp de cel mult 7 zile. Nu folosiți seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut dacă au fost ținute în afara frigiderului mai mult de 7 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție injectabilă în seringă din sticlă de tip I de 1 ml cu un perete subțire fix de calibru 27, ac de 1,27 cm. Seringa este prevăzută cu un înveliș din cauciuc pentru protecția acului, încorporat într-o carcasă de plastic și dop de cauciuc.

Seringa preumplută cu vedolizumab pentru administrare subcutanată este un sistem de administrare a unui medicament cu doză unică, de unică folosință, cu operare prin injectare manuală. Fiecare seringă preumplută este echipată cu un dispozitiv de siguranță care trebuie activat pentru a întinde și a bloca un sistem de protecție peste ac după ce injecția este realizată.

Ambalaje cu 1 sau 2 seringi preumplute și ambalaje multiple cu 6 (6 ambalaje a câte 1) seringi preumplute.

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Soluție injectabilă într-un stilou injector (pen) preumplut într-o seringă din sticlă de tip I de 1 ml cu un perete subțire fix de calibru 27, ac de 1,27 cm. Seringa este prevăzută cu un înveliș din cauciuc pentru protecția acului, încorporat într-o carcasă de plastic și dop de cauciuc.

Stiloul injector (pen) preumplut cu vedolizumab pentru administrare subcutanată este un sistem de administrare a unui medicament cu doză unică, de unică folosință, cu operare prin injectare mecanică. Fiecare stilou injector (pen) preumplut este echipat cu un dispozitiv de siguranță automat al acului, care se întinde și blochează acul odată ce dispozitivul este îndepărtat de la locul de administrare a injecției.

Ambalaje cu 1 sau 2 stilouri injectoare (pen) preumplute și ambalaje multiple cu 6 (6 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru administrare

După ce scoateți seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut din frigider, așteptați 30 de minute înainte de administrarea injecției pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei.

Nu lăsați seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut în lumina directă a soarelui.

A nu se congela. Nu folosiți dacă a fost congelat.

Verificați soluția vizual pentru a detecta eventualele particule și decolorare înainte de administrare. Soluția ar trebui să fie incoloră până la galbenă. Nu folosiți seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut cu particule vizibile sau care prezintă decolorare.

Fiecare seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut este pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/14/923/002: 1 seringă preumplută

EU/1/14/923/003: 2 seringi preumplute

EU/1/14/923/004 Ambalaj multiplu: 6 (6 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

EU/1/14/923/005: 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/14/923/006: 2 stilouri injectoare (pen) preumplute

EU/1/14/923/007 Ambalaj multiplu: 6 (6 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 mai 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

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

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

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS coincide cu data pentru actualizarea PMR, acestea trebuie depuse în același timp.

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (300 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține vedolizumab 300 mg.
După reconstituire, fiecare ml conține vedolizumab 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbat 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (300 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.
vedolizumab

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

300 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU) – SERINGĂ PREUMPLUTĂ (108 mg)
(SUNT EXCLUSE AMBALAJELE MULTIPLE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbat 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută
2 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
De unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE (CU CHENAR ALBASTRU)
(108 mg)
(6x1 SERINGI PREUMPLUTE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbat 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

Ambalaj multiplu: 6 (6 ambalaje a câte 1) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/004 (6x1 seringi preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) – SERINGI PREUMPLUTE (108 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbit 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 seringă preumplută

Componentă a unui ambalaj multiplu; nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/004 (6x1 seringi preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CU DOP (SERINGĂ PREUMPLUTĂ) (108 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
vedolizumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

De unică folosință.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII (108 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Entyvio 108 mg injecție
vedolizumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,68 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU) – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT (108 mg)
(SUNT EXCLUSE AMBALAJELE MULTIPLE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbit 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut

2 stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

De unică folosință.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SECUNDARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE (CU CUTIE ALBASTRĂ) (108 mg)
(6x1 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbit 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

Ambalaj multiplu: 6 (6 ambalaje a câte 1) stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
De unică folosință.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/007 (6x1 stilouri injectoare (pen) preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE (FĂRĂ CHENAR) – STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE (108 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut vedolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbit 80, apă pentru injecții. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 stilou injector (pen) preumplut

Componentă a unui ambalaj multiplu; nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/923/007 (6x1 stilouri injectoare (pen) preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

CU DOP (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT) (108 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
vedolizumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S (ca siglă Takeda)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

De unică folosință.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) (108 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Entyvio 108 mg injecție
vedolizumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,68 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă vedolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Entyvio
3. Cum vi se va administra Entyvio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Entyvio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează

Ce este Entyvio

Entyvio conține substanța activă vedolizumab. Vedolizumab aparține unei clase de medicamente biologice denumite anticorpi monoclonali (AcM).

Cum acționează Entyvio

Entyvio acționează blocând o proteină de la suprafața globulelor albe din sânge care cauzează inflamația în colita ulcerativă, în boala Crohn și în pouchită. Această acțiune reduce inflamația.

Entyvio se utilizează în următoarele cazuri

Entyvio se utilizează pentru tratamentul semnelor și simptomelor adulților cu:

- colită ulcerativă moderat până la sever activă
- boala Crohn moderat până la sever activă
- pouchită cronică activă forma moderată până la severă.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală ce cauzează inflamarea intestinului gros. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

Boala Crohn

Boala Crohn este o boală ce cauzează inflamarea sistemului digestiv. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

Pouchită

Pouchita este o boală ce cauzează inflamarea căptușelii pungi create în timpul intervenției chirurgicale efectuate pentru tratarea colitei ulcerative. Dacă aveți pouchită, vi se vor administra mai întâi antibiotice. Dacă nu răspundeți suficient de bine la antibiotice, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Entyvio

Nu utilizați Entyvio:

- dacă sunteți alergic la vedolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție severă activă – precum TBC (tuberculoză), septicemie, diaree și vărsături severe (gastroenterită), infecție la nivelul sistemului nervos.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Entyvio, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Când vi se administrează prima dată acest medicament, în timpul tratamentului și între doze **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:**

- dacă aveți vedere încețoșată, vă confrunțați cu pierderea vederii sau cu vedere dublă, manifestați dificultăți de vorbire, slăbiciune într-un braț sau într-un picior, modificări ale modului în care mergeți sau probleme cu echilibrul, amorțeală persistentă, diminuarea sau pierderea senzațiilor, pierderi de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei **boli grave și posibil letale a creierului**, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
- dacă aveți o **infecție** sau credeți că aveți o infecție – printre semne se numără frisoane, tremurături, tuse persistentă sau febră ridicată. Unele infecții pot deveni grave și pot chiar să pună viața în pericol dacă nu sunt tratate.
- dacă prezentați semnele unei **reacții alergice sau altei reacții la perfuzie**, cum sunt respirație șuierătoare, dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi, umflare sau amețeală. Acestea pot surveni în timpul perfuziei sau după perfuzie. Pentru informații mai detaliate, vezi perfuzia și reacțiile alergice la pct. 4.
- dacă urmează să vi se administreze orice **vaccin** sau vi s-a administrat recent un vaccin. Entyvio poate influența modul în care răspundeți la un vaccin.
- dacă aveți cancer, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă vi se poate administra Entyvio.
- dacă nu vă simțiți mai bine, deoarece poate dura până la 14 săptămâni pentru ca vedolizumab să acționeze la unii pacienți cu boala Crohn foarte activă

Copii și adolescenți

Entyvio nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți (sub 18 ani) din cauza lipsei informațiilor privind utilizarea acestui medicament la această categorie de vârstă.

Entyvio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Entyvio nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente biologice care inhibă sistemul imunitar, deoarece efectul acestei asocieri nu este cunoscut.

Informați-vă medicul dacă ați luat anterior:

- natalizumab (un medicament pentru scleroza multiplă) sau
- rituximab (un medicament pentru anumite tipuri de cancer și poliartrită reumatoidă).

Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Entyvio.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Efectele Entyvio la femeile gravide nu sunt cunoscute. De aceea, acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă beneficiile depășesc în mod clar posibilele riscuri pentru dumneavoastră și copil.

Dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă, se recomandă să evitați să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați Entyvio. Trebuie să utilizați o metodă de contracepție adecvată în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4,5 luni după ultimul tratament.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Entyvio trece în laptele matern. Nu există informații suficiente cu privire la efectele pe care le-ar putea avea acesta asupra copilului dumneavoastră și asupra producției de lapte. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri administrarea tratamentului cu Entyvio având în vedere beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Un număr mic de pacienți au resimțit amețeală după ce li s-a administrat Entyvio. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

3. Cum vi se va administra Entyvio

Ce doză de Entyvio veți primi

Tratamentul cu Entyvio este același pentru colita ulcerativă, pentru boala Crohn și pentru pouchită.

Doza recomandată este de 300 mg Entyvio, care se administrează astfel (vezi tabelul de mai jos):

Numărul tratamentului (perfuziei)	Momentul tratamentului (perfuziei)
Tratament 1	0 săptămâni
Tratament 2	La 2 săptămâni după Tratamentul 1
Tratament 3	La 6 săptămâni după Tratamentul 1
Tratamentele ulterioare	O dată la 8 săptămâni

Medicul dumneavoastră poate decide să modifice această schemă de tratament în funcție de cât de bine acționează Entyvio la dumneavoastră.

- Perfuzia vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau de o asistentă medicală prin perfuzie continuă în 1 dintre venele din brațul dumneavoastră (perfuzie intravenoasă) într-un interval de 30 minute.
- La primele 2 perfuzii, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza îndeaproape pe parcursul perfuziei și timp de aproximativ 2 ore după ce perfuzia s-a terminat. La toate perfuziile ulterioare (după primele 2), veți fi monitorizat pe parcursul perfuziei și timp de aproximativ 1 oră după ce perfuzia s-a terminat.

Dacă uitați sau nu vă prezentați la perfuzia cu Entyvio

Dacă uitați de o programare sau nu vă prezentați la o programare pentru administrarea perfuziei, faceți o altă programare cât mai curând posibil.

Dacă încetați să utilizați Entyvio

Nu încetați să utilizați Entyvio fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse severe

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (pot afecta până la 1 persoană din 100), iar semnele pot include: respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi pe piele, umflare, greață, durere la locul de administrare a perfuziei, înroșirea pielii și
- infecții (pot afecta până la 1 persoană din 10), iar semnele includ: frisoane sau tremurături, febră ridicată sau erupții trecătoare pe piele

Alte reacții adverse

Spuneți **cât mai curând posibil** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- răceală obișnuită
- dureri articulare
- dureri de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- pneumonie
- infecție la nivelul intestinului gros cauzată de bacteria *Clostridium difficile*
- febră
- infecție în piept
- modificări ale modului în care funcționează ficatul, creștere a valorilor enzimelor hepatice (evidențiată la analizele de sânge)
- oboseală
- tuse
- viroză (gripă)
- dureri de spate
- dureri în gât
- infecție la nivelul sinusurilor
- mâncărimi
- erupție trecătoare pe piele și înroșire
- dureri la nivelul membrelor
- crampe musculare
- slăbiciune musculară
- infecție în gât
- viroză la stomac
- infecție anală
- rană anală
- scaun tare

- balonare
- eliminare de gaze
- tensiune arterială mare
- senzație de înțepături sau furnicături
- arsuri la stomac
- hemoroizi
- nas înfundat
- eczemă
- transpirații nocturne
- acnee (coșuri)
- sângerare rectală
- disconfort la nivelul pieptului
- zona zoster (*herpes zoster*)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- înroșire și sensibilitate a foliculului de păr
- infecție micotică la nivelul gâtului și gurii
- infecție vaginală
- vedere încețoșată (pierderea clarității vederii)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

- reacție alergică bruscă, severă, care poate determina dificultăți de respirație, umflare, bătăi rapide ale inimii, transpirație, scăderea tensiunii arteriale, stare ușoară de confuzie, pierderea cunoștinței și colaps (reacție anafilactică și șoc anafilactic)
- inflamație a ficatului (hepatită). Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate anormale la testele funcției hepatice, îngălbenire a ochilor sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a zonei stomacului, apariție de vânătăi

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- boală pulmonară care cauzează dispnee (boală pulmonară interstițială)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Entyvio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Entyvio se administrează de către un medic sau o asistentă medicală și nu este necesar ca pacienții să păstreze sau să manipuleze Entyvio.

Entyvio este destinat pentru o singură utilizare.

Flaconul nedeschis: A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită și diluată: A se utiliza imediat. Dacă acest lucru nu este posibil, soluția reconstituită în flacon poate fi păstrată timp de până la 8 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C. Soluția

diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) poate fi păstrată timp de până la 12 ore la temperatura camerei, dar nu la temperaturi peste 25 °C sau timp de până la 24 ore în frigider (2 °C – 8 °C) sau timp de până la 12 ore la temperatura camerei și în frigider (2 °C – 8 °C) până la o perioadă totală combinată de 24 ore. O perioadă de 24 ore poate include un interval de până la 8 ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C pentru soluția reconstituită în flacon și un interval de până la 12 ore la temperaturi de 20 °C – 25 °C pentru soluția diluată în punga de perfuzie, însă punga de perfuzie trebuie păstrată în frigider (2 °C – 8 °C) pentru intervalul rămas din perioada de 24 ore. Orice interval în care soluția reconstituită a fost ținută în flacon trebuie scăzut din intervalul în care soluția poate fi ținută în punga de perfuzie.

A nu se congela.

Nu utilizați acest medicament dacă observați prezența de particule în lichid sau modificări de culoare (soluția trebuie să fie limpede sau opalescentă, incoloră până la galben deschis) înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Entyvio

- **Substanța activă** este vedolizumab. Fiecare flacon conține vedolizumab 300 mg.
- **Celelalte componente** sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, zahăr și polisorbit 80.

Cum arată Entyvio și conținutul ambalajului

- Entyvio este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de culoare albă sau aproape albă furnizată într-un flacon din sticlă cu dop din cauciuc și capac din plastic.
- Fiecare ambalaj de Entyvio conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Acest prospect este disponibil în formate adecvate pentru pacienți nevăzători sau parțial nevăzători și poate fi solicitat la reprezentanța locală respectivă a Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni pentru reconstituire și perfuzare

1. Utilizați o tehnică aseptică atunci când pregătiți soluția Entyvio pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.
2. Îndepărtați capacul detașabil de pe flacon și ștergeți cu un tampon îmbibat în alcool medicinal. Reconstituiți vedolizumab cu 4,8 ml apă sterilă pentru preparate injectabile la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), utilizând o seringă cu ac de calibrul 21-25.
3. Introduceți acul în flacon prin centrul dopului și direcționați jetul de lichid către peretele flaconului, pentru a evita formarea de spumă în exces.
4. Rotiți ușor flaconul timp de cel puțin 15 secunde. Nu îl agitați puternic și nu îl răsturnați.
5. Lăsați flaconul să stea până la 20 minute la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), pentru a permite reconstituirea și pentru ca spuma să dispară; în acest timp, flaconul poate fi rotit și examinat pentru a verifica gradul de dizolvare. Dacă după 20 minute pulberea nu s-a dizolvat complet, mai lăsați 10 minute pentru dizolvare.
6. Înainte de diluare, examinați vizual soluția reconstituită pentru a depista eventualele particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau opalescentă, incoloră până la galben deschis și să nu conțină particule vizibile. O soluție reconstituită cu o culoare necaracteristică sau care conține particule nu trebuie administrată.
7. După dizolvare, răsturnați ușor flaconul de 3 ori.
8. Extrageți imediat 5 ml (300 mg) de soluție Entyvio reconstituită utilizând o seringă cu ac de calibrul 21-25.
9. Adăugați 5 ml (300 mg) de soluție Entyvio reconstituită la 250 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și amestecați ușor punga pentru perfuzie (o cantitate de 5 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) nu trebuie extrasă din punga pentru perfuzie înainte de a adăuga Entyvio). Nu adăugați alte medicamente în soluția perfuzabilă preparată sau în setul de perfuzie intravenoasă. Administrați soluția perfuzabilă într-un interval de 30 minute.

După reconstituire, soluția perfuzabilă trebuie utilizată cât mai curând posibil.

	Condiții de păstrare	
	Frigider (2 °C – 8 °C)	20 °C – 25 °C
Soluție reconstituită în flacon	8 ore	A nu se aplica perioada de așteptare ¹
Soluție diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	24 ore ^{2,3}	12 ore ²

¹ Pentru reconstituire este permis un interval de până la 30 minute

² Acest interval pornește de la presupunerea că soluția reconstituită este diluată imediat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și este ținută exclusiv în punga de perfuzie. Orice interval în care soluția reconstituită a fost ținută în flacon trebuie scăzut din intervalul în care soluția poate fi ținută în punga de perfuzie.

³ Această perioadă poate include un interval de până la 12 ore la temperaturi de 20 °C – 25 °C.

A nu se congela. A nu se păstra nicio parte neutilizată din soluția reconstituită sau din soluția perfuzabilă pentru reutilizare.

Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru pacient

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în seringă preumplută vedolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Entyvio
3. Cum să utilizați Entyvio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Entyvio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează

Ce este Entyvio

Entyvio conține substanța activă vedolizumab. Vedolizumab aparține unei clase de medicamente biologice denumite anticorpi monoclonali (AcM).

Cum acționează Entyvio

Entyvio acționează blocând o proteină de la suprafața globulelor albe din sânge care cauzează inflamația în colita ulcerativă și în boala Crohn. Această acțiune reduce inflamația.

Entyvio se utilizează în următoarele cazuri

Entyvio se utilizează pentru tratamentul semnelor și simptomelor adulților cu:

- colită ulcerativă moderat până la sever activă
- boala Crohn moderat până la sever activă.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală ce cauzează inflamarea intestinului gros. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

Boala Crohn

Boala Crohn este o boală ce cauzează inflamarea sistemului digestiv. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Entyvio

Nu utilizați Entyvio

- dacă sunteți alergic la vedolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție severă activă – precum TBC (tuberculoză), septicemie, diaree și vărsături severe (gastroenterită), infecție la nivelul sistemului nervos.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Entyvio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Când utilizați prima dată acest medicament, în timpul tratamentului și între doze **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:**

- dacă aveți vedere încețoșată, vă confrunțați cu pierderea vederii sau cu vedere dublă, manifestați dificultăți de vorbire, slăbiciune într-un braț sau într-un picior, modificări ale modului în care mergeți sau probleme cu echilibrul, amorțeală persistentă, diminuarea sau pierderea senzațiilor, pierderi de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei **boli grave și posibil letale a creierului**, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
- dacă aveți o **infecție** sau credeți că aveți o infecție – printre semne se numără frisoane, tremurături, tuse persistentă sau febră ridicată. Unele infecții pot deveni grave și pot chiar să pună viața în pericol dacă nu sunt tratate.
- dacă prezentați semnele unei **reacții alergice**, cum sunt respirație șuierătoare, dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi, umflare sau amețală. Pentru informații mai detaliate, vezi reacțiile alergice la pct. 4.
- dacă urmează să vi se administreze orice **vaccin** sau vi s-a administrat recent un vaccin. Entyvio poate influența modul în care răspundeți la un vaccin.
- dacă aveți cancer, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă vi se poate administra Entyvio.
- dacă nu vă simțiți mai bine, deoarece poate dura până la 14 săptămâni pentru ca vedolizumab să acționeze la unii pacienți cu boala Crohn foarte activă

Copii și adolescenți

Entyvio nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți (sub 18 ani) din cauza lipsei informațiilor privind utilizarea acestui medicament la această categorie de vârstă.

Entyvio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Entyvio nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente biologice care inhibă sistemul imunitar, deoarece efectul acestei asocieri nu este cunoscut.

Informați-vă medicul dacă ați luat anterior:

- natalizumab (un medicament pentru scleroză multiplă) sau
- rituximab (un medicament pentru anumite tipuri de cancer și poliartrită reumatoidă).

Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Entyvio.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Efectele Entyvio la femeile gravide nu sunt cunoscute. De aceea, acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți că beneficiile depășesc în mod clar posibilele riscuri pentru dumneavoastră și copil.

Dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă, se recomandă să evitați să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați Entyvio. Trebuie să utilizați o metodă de contracepție adecvată în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4,5 luni după ultimul tratament.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Entyvio trece în laptele matern. Nu există informații suficiente cu privire la efectele pe care le-ar putea avea acesta asupra copilului dumneavoastră și asupra producției de lapte. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri administrarea tratamentului cu Entyvio având în vedere beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Un număr mic de pacienți au resimțit amețeală după ce li s-a administrat Entyvio. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Entyvio 108 mg soluție injectabilă conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Entyvio

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră veți primi instrucțiuni cu privire la administrarea injecției sub piele (injecție subcutanată) cu Entyvio.

Ce doză de Entyvio veți primi

Tratamentul cu Entyvio este același pentru colita ulcerativă și pentru boala Crohn.

Doza recomandată este de 108 mg de Entyvio, administrate prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni:

- La începutul tratamentului, medicul vă va administra doze inițiale de Entyvio prin picurare într-o venă din braț (perfuzie intravenoasă) timp de aproximativ 30 de minute.
- După cel puțin 2 perfuzii intravenoase, puteți începe să primiți Entyvio printr-o injecție subcutanată. Prima injecție subcutanată se administrează la data următoarei perfuzii intravenoase programate și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Administrarea injecției cu Entyvio

Injecțiile subcutanate pot fi administrate de către dumneavoastră sau de către un îngrijitor, după instruire cu privire la modul de administrare. Instrucțiunile sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă uitați să luați sau nu vă prezentați la injecția cu Entyvio

Dacă uitați sau omiteți o administrare, injectați următoarea doză cât mai curând posibil și apoi la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Dacă încetați să utilizați Entyvio

Nu încetați să utilizați Entyvio fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse severe

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (pot afecta până la 1 persoană din 100), iar semnele pot include: respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi pe piele, umflare, greață, înroșirea pielii
- infecții (pot afecta până la 1 persoană din 10), iar semnele includ: frisoane sau tremurături, febră ridicată sau erupții cutanate

Alte reacții adverse

Spuneți **cât mai curând posibil** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- răceală obișnuită
- dureri articulare
- dureri de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- pneumonie
- infecție la nivelul intestinului gros cauzată de bacteria *Clostridium difficile*
- febră
- infecție în piept
- modificări ale modului în care funcționează ficatul, creștere a valorilor enzimelor hepatice (evidențiată la analizele de sânge)
- oboseală
- tuse
- viroză (gripă)
- dureri de spate
- dureri în gât
- infecție la nivelul sinusurilor
- mâncărimi
- erupție trecătoare pe piele și înroșire
- dureri la nivelul membrelor
- crampe musculare
- slăbiciune musculară
- infecție în gât
- viroză la stomac
- infecție anală
- rană anală
- scaun tare
- balonare
- eliminare de gaze
- tensiune arterială mare
- senzație de înțepături sau furnicături

- arsuri la stomac
- hemoroizi
- nas înfundat
- eczemă
- transpirații nocturne
- acnee (coșuri)
- reacții la locul administrării injectiei (incluzând durere, edem, eritem sau prurit)
- zona zoster (*herpes zoster*)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- înroșire și sensibilitate a foliculului de păr
- infecție micotică la nivelul gâtului și gurii
- infecție vaginală
- vedere încețoșată (pierderea clarității vederii)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

- reacție alergică bruscă, severă, care poate determina dificultăți de respirație, umflare, bătăi rapide ale inimii, transpirație, scăderea tensiunii arteriale, stare ușoară de confuzie, pierderea cunoștinței și colaps (reacție anafilactică și șoc anafilactic)
- inflamație a ficatului (hepatită). Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate anormale la testele funcției hepatice, îngălbenirea ochilor sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a zonei stomacului, apariție de vânătăi

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- boală pulmonară care cauzează dispnee (boală pulmonară interstițială)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Entyvio

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Entyvio este destinat pentru o singură utilizare.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra seringă (seringile) preumplută(e) în cutia originală, pentru a fi protejată(e) de lumină. Dacă este nevoie, o seringă preumplută poate fi lăsată afară din frigider, protejată de lumină, la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de f. Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost lăsată afară din frigider mai mult de 7 zile.
- A nu se congela. A nu se lăsa la lumina directă a soarelui.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați prezența de particule în lichid sau modificări de culoare (trebuie să fie incolor până la galben) înainte de administrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Entyvio

- **Substanța activă** este vedolizumab. Fiecare seringă preumplută conține vedolizumab 108 mg.
- **Celelalte componente** sunt acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbat 80 și apă pentru injecții.

Cum arată Entyvio și conținutul ambalajului

- Entyvio este o soluție injectabilă incoloră până la galben, furnizată într-o seringă preumplută din sticlă cu un dispozitiv de siguranță a acului, care se activează pentru a întinde și a bloca un sistem de protecție peste ac după ce injecția este finalizată. Seringa este prevăzută cu un înveliș din cauciuc pentru protecția acului, încorporat într-o carcasă de plastic și dop de cauciuc.
- Entyvio este disponibil în cutii care conțin 1 sau 2 seringi preumplute și în ambalaje multiple care conțin 6 (6x1) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Acest prospect este disponibil în formate adecvate pentru pacienți nevăzători sau parțial nevăzători și poate fi solicitat la reprezentanța locală respectivă a Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

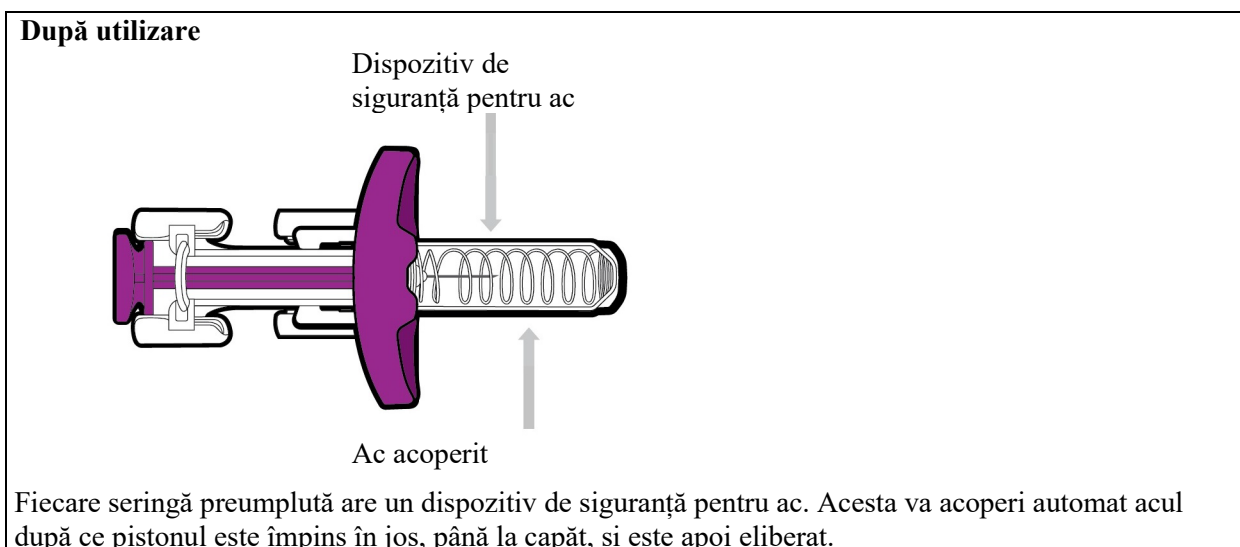
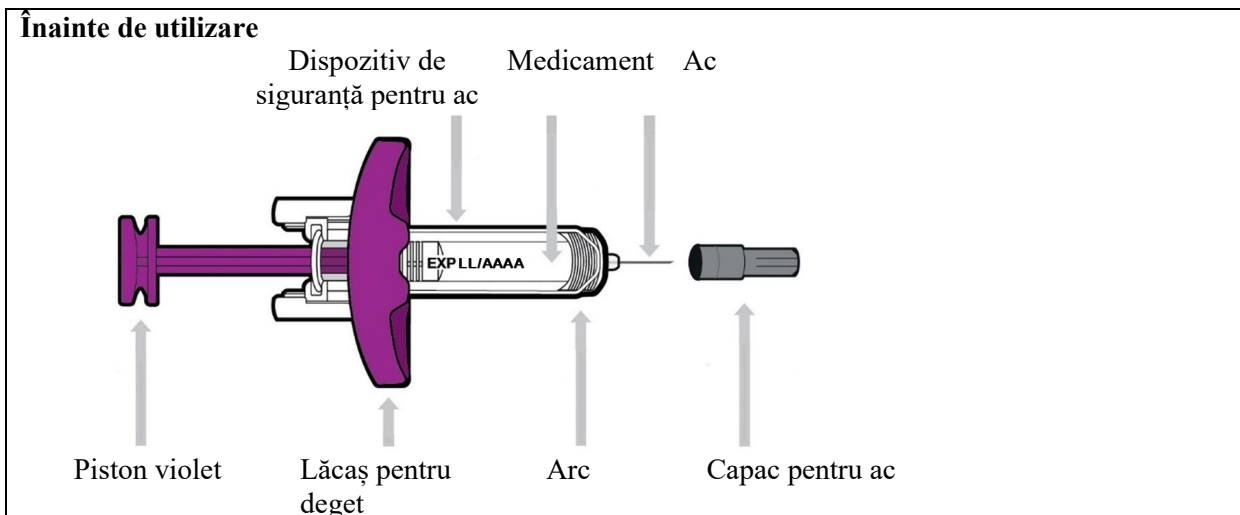
Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni de utilizare:

Citiți și urmați aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul trebuie să vă arate cum să utilizați seringă preumplută Entyvio înainte de a o utiliza pentru prima dată.

Seringă preumplută cu o singură doză Entyvio



1) Puneți toate elementele de care aveți nevoie pentru administrarea injecției pe o suprafață plană curată

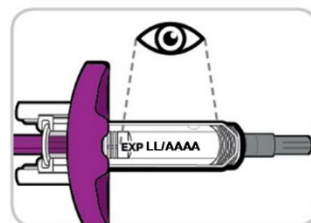
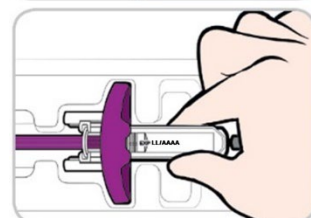
- Scoateți cutia cu seringă preumplută din frigider.
 - Dacă deschideți cutia pentru prima dată, verificați pentru a vă asigura că aceasta este corect sigilată. **Nu utilizați** seringă (seringile) preumplută(e) dacă oricare dintre sigiliile de pe cutie sunt rupte sau lipsesc.
 - Verificați data de expirare (EXP) de pe cutie. **Nu utilizați** dacă data de expirare de pe cutie a fost depășită.
 - Scoateți o seringă preumplută din cutie. Păstrați în frigider orice seringi preumplute rămase în cutie.
- Așteptați **30 de minute** pentru ca seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.
 - **Nu încălziți** seringă preumplută în niciun alt fel.
 - **Nu lăsați** seringă în lumina directă a soarelui.
 - **Nu scoateți** seringă preumplută din tavă până nu sunteți gata de administrarea injecției.
- Veți mai avea nevoie și de:
 - Tampon cu alcool
 - Tampon de bumbac sau tifon
 - Recipient pentru eliminarea deșeurilor medicale înțepătoare

Așteptați 30 de minute



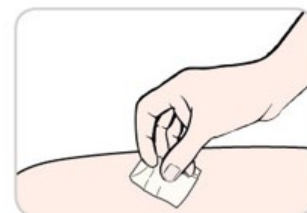
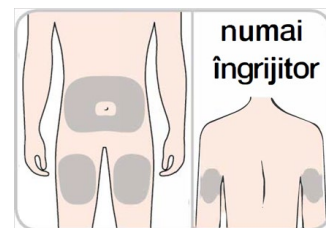
2) Deschideți și verificați seringă preumplută

- Spălați-vă pe mâini
- Îndepărtați hârtia de pe tavă și ridicați seringă preumplută de corpul acesteia.
 - **Nu atingeți** și nu ridicați seringă apucând de pistonul violet.
 - **Nu scoateți** capacul acului până când nu sunteți gata de administrarea injecției.
- Verificați dacă seringă preumplută este deteriorată.
 - **Nu folosiți** seringă preumplută dacă vreă parte a acesteia este deteriorată.
- Verificați data de expirare de pe seringă preumplută.
 - **Nu utilizați** dacă data de expirare a seringii preumplute a fost depășită.
- Verificați medicamentul. Ar trebui să fie incolor până la galben.
 - **Nu folosiți** seringă preumplută dacă medicamentul este tulbure sau are particule care plutesc în el.
- Este posibil să vedeți bule de aer în seringă. Acest lucru este normal.
 - **Nu încercați** să îndepărtați bulele de aer din seringă preumplută.
 - **Nu agitați**



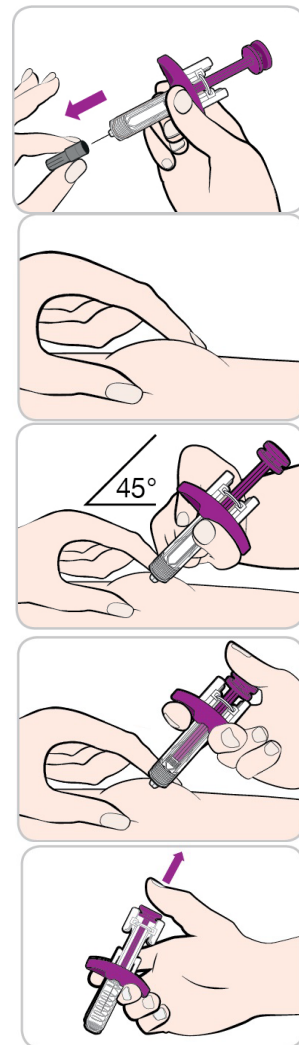
3) Pregătiți locul de administrare a injecției

- **Alegeți un loc de administrare a injecției** pe pielea goală pe 1 dintre următoarele.
 - Partea din față a coapselor, sau
 - Zona stomacului (abdomen), cu excepția zonei de 5 cm din jurul buricului (ombilic) sau
 - Partea din spate a brațului superior (numai dacă injecția este administrată de un îngrijitor).
- Utilizați un nou loc de administrare a injecției sau o zonă diferită în cadrul aceluiași loc de administrare a injecției pentru fiecare injecție.
 - **Nu administrați injecția** în alunițe, cicatrici, vânătăi sau piele cu leziuni, întărită, înroșită sau deteriorată.
- Ștergeți locul ales de administrare cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.
 - **Nu atingeți** din nou această zonă înainte de a administra injecția.



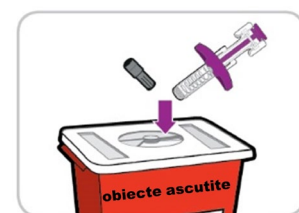
4) Injectați Entyvio

- Trageți capacul acului.
 - **Nu atingeți** și nu trageți de pistonul violet.
 - Este posibil să vedeți o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal.
 - **Nu atingeți** și nu acoperiți din nou acul.
 - **Nu folosiți** o seringă preumplută pe care ați scăpat-o pe jos.
 - **Nu folosiți** o seringă preumplută cu un ac îndoit sau rupt.
- Aruncați capacul.
- Țineți seringă preumplută cu 1 mână și ciupiți pielea în jurul locului de administrare a injecției cu cealaltă mână.
 - Țineți pielea până când injecția este finalizată.
- Introduceți complet acul la un unghi de aproximativ **45 de grade** în pielea ciupită.
- **Împingeți** în jos pistonul atât cât se poate pentru a injecta tot medicamentul.
 - Mențineți presiunea asupra pistonului și scoateți acul din piele.
- **Luați** degetul mare de pe piston pentru a permite dispozitivului de siguranță al acului să acopere acul.
- Este posibil să observați o cantitate mică de sânge la locul injecției. În acest caz, apăsați pe piele cu un tampon de bumbac sau tifon.



5) Aruncați materialele folosite

- Puneți seringă preumplută folosită într-un recipient rezistent la perforare, precum un recipient pentru deșeuri medicale înțepătoare, imediat după utilizare.
 - Eliminați recipientul dumneavoastră pentru deșeuri medicale înțepătoare în conformitate cu reglementările locale.
- Restul materialelor pot fi aruncate în gunoiul menajer.



Prospect: Informații pentru pacient

Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut vedolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Entyvio
3. Cum să utilizați Entyvio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Entyvio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Entyvio și pentru ce se utilizează

Ce este Entyvio

Entyvio conține substanța activă vedolizumab. Vedolizumab aparține unei clase de medicamente biologice denumite anticorpi monoclonali (AcM).

Cum acționează Entyvio

Entyvio acționează blocând o proteină de la suprafața globulelor albe din sânge care cauzează inflamația în colita ulcerativă și în boala Crohn. Această acțiune reduce inflamația.

Entyvio se utilizează în următoarele cazuri

Entyvio se utilizează pentru tratamentul semnelor și simptomelor adulților cu:

- colită ulcerativă moderat până la sever activă
- boala Crohn moderat până la sever activă.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o boală ce cauzează inflamarea intestinului gros. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

Boala Crohn

Boala Crohn este o boală ce cauzează inflamarea sistemului digestiv. Dacă aveți boala Crohn, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau nu puteți tolera aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate da Entyvio, pentru a reduce semnele și simptomele bolii de care suferiți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Entyvio

Nu utilizați Entyvio:

- dacă sunteți alergic la vedolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție severă activă – precum TBC (tuberculoză), septicemie, diaree și vărsături severe (gastroenterită), infecție la nivelul sistemului nervos.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Entyvio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Când utilizați prima dată acest medicament, în timpul tratamentului și între doze **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:**

- dacă aveți vedere încețoșată, vă confrunțați cu pierderea vederii sau cu vedere dublă, manifestați dificultăți de vorbire, slăbiciune într-un braț sau într-un picior, modificări ale modului în care mergeți sau probleme cu echilibrul, amorțeală persistentă, diminuarea sau pierderea senzațiilor, pierderi de memorie sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei **boli grave și posibil letale a creierului**, cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
- dacă aveți o **infecție** sau credeți că aveți o infecție – printre semne se numără frisoane, tremurături, tuse persistentă sau febră ridicată. Unele infecții pot deveni grave și pot chiar să pună viața în pericol dacă nu sunt tratate.
- dacă prezentați semnele unei **reacții alergice**, cum sunt respirație șuierătoare, dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi, umflare sau amețelă. Pentru informații mai detaliate, vezi reacțiile alergice la pct. 4.
- dacă urmează să vi se administreze orice **vaccin** sau vi s-a administrat recent un vaccin. Entyvio poate influența modul în care răspundeți la un vaccin.
- dacă aveți cancer, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă vi se poate administra Entyvio.
- dacă nu vă simțiți mai bine, deoarece poate dura până la 14 săptămâni pentru ca vedolizumab să acționeze la unii pacienți cu boala Crohn foarte activă

Copii și adolescenți

Entyvio nu este recomandat pentru utilizare la copii sau adolescenți (sub 18 ani) din cauza lipsei informațiilor privind utilizarea acestui medicament la această categorie de vârstă.

Entyvio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Entyvio nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente biologice care inhibă sistemul imunitar, deoarece efectul acestei asocieri nu este cunoscut.

Informați-vă medicul dacă ați luat anterior:

- natalizumab (un medicament pentru scleroză multiplă) sau
- rituximab (un medicament pentru anumite tipuri de cancer și poliartrită reumatoidă).

Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Entyvio.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Efectele Entyvio la femeile gravide nu sunt cunoscute. De aceea, acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți dacă beneficiile depășesc în mod clar posibilele riscuri pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă, se recomandă să evitați să rămâneți gravidă în perioada în care utilizați Entyvio. Trebuie să utilizați o metodă de contracepție adecvată în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4,5 luni după ultimul tratament.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Entyvio trece în laptele matern. Nu există informații suficiente cu privire la efectele pe care le-ar putea avea acesta asupra copilului dumneavoastră și asupra producției de lapte. Trebuie luată decizia fie de a opri alăptarea, fie de a opri administrarea tratamentului cu Entyvio având în vedere beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament are un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Un număr mic de pacienți au resimțit amețeală după ce li s-a administrat Entyvio. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Entyvio 108 mg soluție injectabilă conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Entyvio

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră veți primi instrucțiuni cu privire la administrarea injecției sub piele (injecție subcutanată) cu Entyvio.

Ce doză de Entyvio veți primi

Tratamentul cu Entyvio este același pentru colita ulcerativă și pentru boala Crohn.

Doza recomandată este de 108 mg Entyvio, administrată prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni).

- La începutul tratamentului, medicul vă va administra doze inițiale de Entyvio prin picurare într-o venă din braț (perfuzie intravenoasă) timp de aproximativ 30 de minute.
- După cel puțin 2 perfuzii intravenoase, puteți începe să primiți Entyvio printr-o injecție subcutanată. Prima injecție subcutanată se administrează la data următoarei perfuzii intravenoase programate și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Administrarea injecției cu Entyvio

Injecțiile subcutanate pot fi administrate de către dumneavoastră sau de către un îngrijitor, după instruire cu privire la modul de administrare. Instrucțiunile sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect.

Dacă uitați să luați sau nu vă prezentați la injecția cu Entyvio

Dacă uitați sau omiteți o administrare, injectați următoarea doză cât mai curând posibil și apoi la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Dacă încetați să utilizați Entyvio

Nu încetați să utilizați Entyvio fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse severe

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (pot afecta până la 1 persoană din 100) - semnele pot include: respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, urticarie, mâncărimi pe piele, umflare, greață, înroșirea pielii și
- infecții (pot afecta până la 1 persoană din 10) – semnele pot include: frisoane sau tremurături, febră ridicată sau erupții cutanate

Alte reacții adverse

Spuneți **cât mai curând posibil** medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- răceală obișnuită
- dureri articulare
- dureri de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- pneumonie
- infecție la nivelul intestinului gros cauzată de bacteria *Clostridium difficile*
- febră
- infecție în piept
- modificări ale modului în care funcționează ficatul, creștere a valorilor enzimelor hepatice (evidențiată la analizele de sânge)
- oboseală
- tuse
- viroză (gripă)
- dureri de spate
- dureri în gât
- infecție la nivelul sinusurilor
- mâncărimi
- erupție trecătoare pe piele și înroșire
- dureri la nivelul membrelor
- crampe musculare
- slăbiciune musculară
- infecție în gât
- viroză la stomac
- infecție anală
- rană anală
- scaun tare
- balonare
- eliminare de gaze
- tensiune arterială mare

- senzație de înțepături sau furnicături
- arsuri la stomac
- hemoroizi
- nas înfundat
- eczemă
- transpirații nocturne
- acnee (coșuri)
- reacții la locul administrării injectiei (incluzând durere, edem, eritem sau prurit)
- zona zoster (*herpes zoster*)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- înroșire și sensibilitate a foliculului de păr
- infecție micotică la nivelul gâtului și gurii
- infecție vaginală
- vedere încețoșată (pierderea clarității vederii)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

- reacție alergică bruscă, severă, care poate determina dificultăți de respirație, umflare, bătăi rapide ale inimii, transpirație, scăderea tensiunii arteriale, stare ușoară de confuzie, pierderea cunoștinței și colaps (reacție anafilactică și șoc anafilactic)
- inflamație a ficatului (hepatită). Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate anormale la testele funcției hepatice, îngălbenirea ochilor sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a zonei stomacului, apariție de vânătăi

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- boală pulmonară care cauzează dispnee (boală pulmonară interstițială)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Entyvio

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Entyvio este destinat pentru o singură utilizare.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra stiloul (stilourile) injector (injectoare) (pen) preumplut(e) în cutia originală, pentru a fi protejat(e) de lumină. Dacă este nevoie, un stilou injector (pen) preumplut poate fi lăsat afară din frigider, protejat de lumină, la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de cel mult 7 zile. Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă a fost lăsat afară din frigider mai mult de 7 zile.
- A nu se congela. A nu se lăsa la lumina directă a soarelui.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați prezența de particule în lichid sau modificări de culoare (trebuie să fie incolor până la galben) înainte de administrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Entyvio

- **Substanța activă** este vedolizumab. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține vedolizumab 108 mg.
- **Celelalte componente** sunt acid citric monohidrat, dihidrat de citrat de sodiu, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, clorhidrat de L-arginină, polisorbat 80 și apă pentru injecții.

Cum arată Entyvio și conținutul ambalajului

- Entyvio este o soluție injectabilă incoloră până la galben, furnizată într-un stilou injector (pen) preumplut din sticlă, cu un dispozitiv automat de siguranță a acului, care se întinde și blochează acul după ce dispozitivul este îndepărtat de la locul administrării injecției.
- Entyvio este disponibil în cutii care conțin 1 sau 2 stilou(ri) injector (injectoare) (pen) preumplut(e) și în ambalaje multiple care conțin 6 (6x1) stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Acest prospect este disponibil în formate adecvate pentru pacienți nevăzători sau parțial nevăzători și poate fi solicitat la reprezentanța locală respectivă a Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

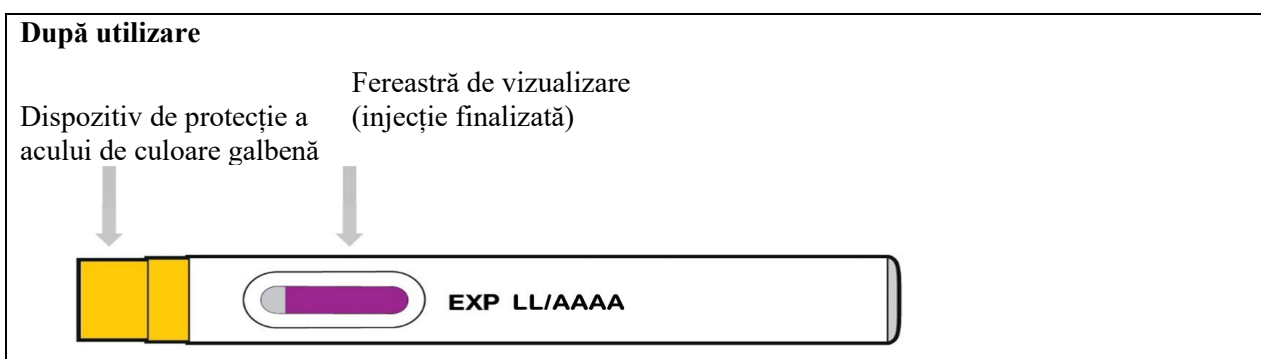
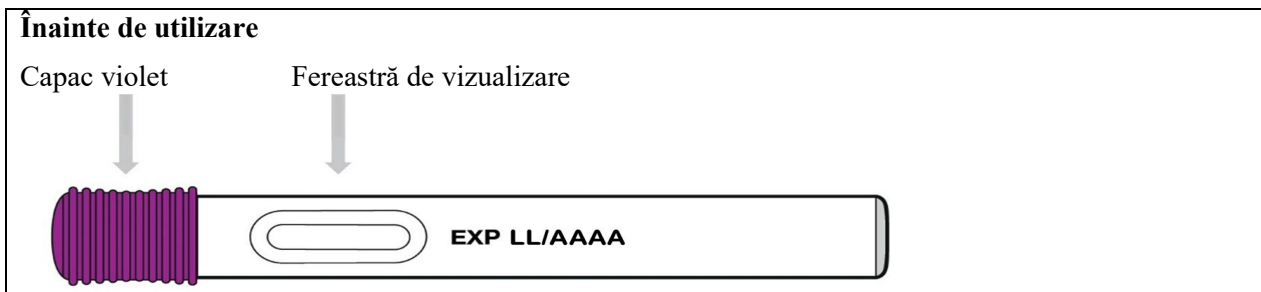
Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni de utilizare:

Citiți și urmați aceste instrucțiuni înainte de a administra injecția. Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul trebuie să vă arate cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut Entyvio înainte de a-l utiliza pentru prima dată.

Stiloul injector (pen) preumplut cu o singură doză Entyvio



1) Puneți toate elementele de care aveți nevoie pentru administrarea injecției pe o suprafață plană, curată

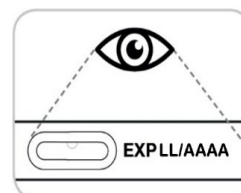
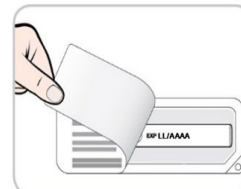
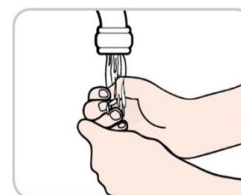
- Scoateți cutia cu stiloul injector (pen) preumplut din frigider.
 - Dacă deschideți cutia pentru prima dată, verificați pentru a vă asigura că aceasta este corect sigilată. **Nu utilizați** stiloul (stilourile) injector (injectoare) (pen) preumplut(e) dacă oricare dintre sigiliile de pe cutie sunt rupte sau lipsesc.
 - Verificați data de expirare (EXP) de pe cutie. **Nu utilizați** dacă data de expirare de pe cutie a fost depășită.
 - Scoateți un stilou injector (pen) preumplut din cutie. Păstrați în frigider orice stilouri injectoare (pen) preumplute rămase în cutie.
- Așteptați **30 de minute** pentru ca stiloul injector (pen) preumplut să ajungă la temperatura camerei.
 - **Nu încălziți** stiloul injector (pen) preumplut în niciun alt fel.
 - **Nu lăsați** stiloul injector (pen) în lumina directă a soarelui.
 - **Nu scoateți** stiloul injector (pen) preumplut din tavă până nu sunteți gata de administrarea injecției.
- Veți mai avea nevoie și de:
 - Tampon cu alcool
 - Tampon de bumbac sau tifon
 - Recipient pentru eliminarea deșeurilor medicale înțepătoare

Așteptați 30 de minute



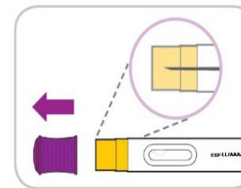
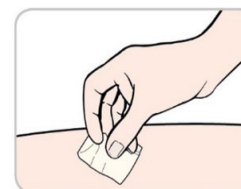
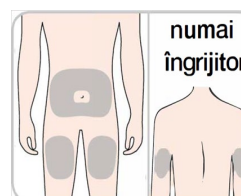
2) Deschideți și verificați stiloul injector (pen) preumplut

- Spălați-vă pe mâini.
- Îndepărtați hârtia de pe tavă și scoateți stiloul injector (pen) preumplut.
- Verificați dacă stiloul injector (pen) preumplut este deteriorat.
 - **Nu folosiți** stiloul injector (pen) preumplut dacă vreo parte a acestuia este deteriorată.
- Verificați data de expirare de pe stiloul injector (pen) preumplut.
 - **Nu utilizați** dacă data de expirare a stiloului injector (pen) preumplut a fost depășită.
 - Verificați medicamentul. Ar trebui să fie incolor până la galben.
 - **Nu folosiți** stiloul injector (pen) preumplut dacă medicamentul este tulbure sau are particule care plutesc în el.
- Este posibil să vedeți bule de aer în stiloul injector (pen) preumplut. Acest lucru este normal.
 - **Nu agitați**



3) Pregătiți locul de administrare a injecției

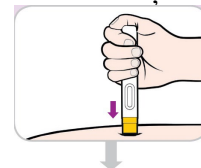
- **Alegeți un loc de administrare a injecției** pe pielea goală pe 1 dintre următoarele.
 - Partea din față a coapselor, sau
 - Zona stomacului (abdomen), cu excepția zonei de 5 cm din jurul buricului (ombilic) sau
 - Partea din spate a brațului superior (numai dacă injecția este administrată de un îngrijitor).
- Utilizați un nou loc de administrare a injecției sau o zonă diferită în cadrul aceluiași loc de administrare a injecției pentru fiecare injecție.
 - **Nu administrați injecția** în alunițe, cicatrici, vânătăi sau piele cu leziuni, întărită, înroșită sau deteriorată.
- Ștergeți locul ales de administrare cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.
 - **Nu atingeți** din nou această zonă înainte de a administra injecția.
- Trageți capacul violet și aruncați-l.
 - **Nu puneți** și nu apăsați cu degetul mare, cu celelalte degete sau cu mâna peste dispozitivul de protecție a acului de culoare galbenă.
 - **Nu puneți capacul la loc peste** stiloul injector (pen) preumplut.
 - **Nu folosiți** un stilou injector (pen) preumplut pe care l-ați scăpat pe jos.



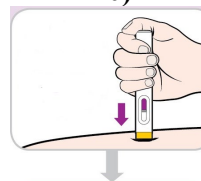
4) Injectați Entyvio

- Țineți stiloul injector (pen) preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra de vizualizare.
- Plasați stiloul injector (pen) preumplut la **90 de grade** față de locul administrării injecției.
 - Asigurați-vă că **capătul galben este îndreptat spre locul administrării injecției**.
 - **Nu apăsați** până când nu sunteți gata de administrarea injecției.
- **Apăsați pe stiloul injector (pen) preumplut până la capăt** pentru a începe administrarea injecției.
- **Țineți ferm și numărați până la 10** în timp ce apăsați în continuare cu presiune constantă. Acest lucru va permite injectarea întregii cantități de medicament.
 - Este posibil să auziți 2 clicuri, unul la început și unul aproape de sfârșitul administrării injecției.
- **Confirmați că fereastra de vizualizare este umplută în culoarea violet** înainte de a întrerupe apăsarea.
 - În fereastră veți vedea o cantitate mică de gri. Acest lucru este normal.
- Ridicați stiloul injector (pen) preumplut de la locul administrării injecției.
 - Sistemul galben de siguranță a acului va aluneca și se va bloca peste ac.
 - Dacă fereastra de vizualizare nu s-a umplut complet, contactați-vă medicul, asistenta sau farmacistul. Este posibil să nu fi primit doza completă de medicament.
- Este posibil să observați o cantitate mică de sânge la locul injecției. În acest caz, apăsați pe piele cu un tampon de bumbac sau tifon.

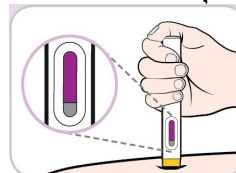
APĂSAȚI



MENTINEȚI (Numărați până la 10)



CONFIRMAȚI



5) Aruncați materialele folosite

- Puneți stiloul injector (pen) preumplut folosit într-un recipient rezistent la perforare, precum un recipient pentru deșeuri medicale înțepătoare, imediat după utilizare.
 - Eliminați recipientul dumneavoastră pentru deșeuri medicale înțepătoare în conformitate cu reglementările locale.
- Restul materialelor pot fi aruncate în gunoiul menajer.



ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru vedolizumab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind afecțiunile hepatice din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv cazuri cu o relație temporală strânsă, un rezultat pozitiv la întreruperea tratamentului (*de-challenge*) și/sau la reluarea acestuia (*re-challenge*), PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între vedolizumab și creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și hepatită.

Reacțiile de hipersensibilitate au apărut după trecerea de la administrarea SC la administrarea IV la 8 cazuri raportate spontan în perioada acoperită de acest RPAS și 4 publicații relevante au fost identificate ca parte a unui sondaj național francez privind vedolizumab, realizat de un centru regional de farmacovigilență. Aceste cazuri au raportat evenimente adverse legate de reacții de hipersensibilitate imediată atunci când vedolizumab i.v. a fost reintrodus după tratamentul s.c. Șase cazuri au fost grave, dintre care un caz de reacție anafilactică, iar 2 nu au fost grave. PRAC consideră că în atenționarea existentă privind hipersensibilitatea de la pct. 4.4. din RCP al formei farmaceutice cu utilizare i.v., trebuie menționat faptul că respectivele cazuri au apărut în timpul schimbării tratamentului, pentru a consolida atenționarea existentă, conform căreia pacienții trebuie supravegheați pentru depistarea semnelor de reacții de hipersensibilitate.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin vedolizumab trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru vedolizumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin vedolizumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.