

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.

Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 60 mg vedolizumab.

Το vedolizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₁ που συνδέεται στην ανθρώπινη ιντεγκρίνη α₄β₇ και παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης Κολίτιδα

Το Entyvio ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή, ενεργό ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, έχασαν την ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε ανταγωνιστή του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNFα).

Νόσος του Crohn

Το Entyvio ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή, ενεργό νόσο του Crohn, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, έχασαν την ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία είτε σε ανταγωνιστή του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNFα).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Entyvio πρέπει να χορηγείται και να επιτηρείται από ειδικούς επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που έχουν εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας ή της νόσου του Crohn, (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να δίνεται στους ασθενείς το φύλλο οδηγιών χρήσης και η Κάρτα Προειδοποίησης του Ασθενούς.

Δοσολογία

Ελκώδης Κολίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Entyvio είναι 300 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε μηδέν, δύο και έξι εβδομάδες και μετέπειτα κάθε οκτώ εβδομάδες.

Το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά, εάν δεν παρατηρηθεί κανένα θεραπευτικό όφελος μέχρι την Εβδομάδα 10 (βλ. παράγραφο 5.1).

Μερικοί ασθενείς που έχουν εμφανίσει μείωση της ανταπόκρισής τους μπορεί να ωφεληθούν από αύξηση της συχνότητας χορήγησης δόσης του Entyvio 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με Entyvio, τα κορτικοστεροειδή είναι δυνατό να ελαττωθούν ή/και να διακοπούν ανάλογα με το πρότυπο φροντίδας.

Επανάληψη της θεραπείας

Εάν η θεραπεία διακοπεί και παραστεί ανάγκη επανάληψης της θεραπείας με Entyvio, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης κάθε τέσσερις εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Η περίοδος διακοπής της θεραπείας στις κλινικές δοκιμές έφθανε μέχρι το ένα έτος. Η αποτελεσματικότητα επανακτήθηκε χωρίς καμία εμφανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση κατά την επανάληψη της θεραπείας με vedolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Entyvio είναι 300 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε μηδέν, δύο και έξι εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε οκτώ εβδομάδες.

Ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια δόση Entyvio την Εβδομάδα 10 (βλ. παράγραφο 4.4). Συνεχίστε τη θεραπεία κάθε οκτώ εβδομάδες από την Εβδομάδα 14 σε ασθενείς που ανταποκρίνονται. Η θεραπεία για ασθενείς με νόσο του Crohn δεν πρέπει να συνεχίζεται, εάν δεν παρατηρηθεί κανένα θεραπευτικό όφελος μέχρι την Εβδομάδα 14 (βλ. παράγραφο 5.1).

Μερικοί ασθενείς που έχουν εμφανίσει μείωση της ανταπόκρισής τους μπορεί να ωφεληθούν από την αύξηση της συχνότητας χορήγησης δόσης Entyvio 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με Entyvio, τα κορτικοστεροειδή είναι δυνατό να ελαττωθούν ή/και να διακοπούν ανάλογα με το πρότυπο φροντίδας.

Επανάληψη της θεραπείας

Εάν η θεραπεία διακοπεί και παραστεί ανάγκη επανάληψης της θεραπείας με Entyvio, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης κάθε τέσσερις εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Η περίοδος διακοπής της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές παρατάθηκε μέχρι ένα έτος. Η αποτελεσματικότητα επανακτήθηκε χωρίς καμία εμφανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση κατά την επανάληψη της θεραπείας με vedolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του vedolizumab σε παιδιά ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού δεν έδειξαν καμία επίδραση της ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Entyvio δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση.

Τρόπος χορήγησης

Το Entyvio προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Προορίζεται για να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση, για οδηγίες, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Entyvio χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές σοβαρές λοιμώξεις, όπως φυματίωση, σηψαιμία, κυτταρομεγαλοϊός, λιστερίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, όπως η Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ) (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το vedolizumab πρέπει να χορηγείται σε ιατρικό χώρο εξοπλισμένο για να επιτρέπει τη διαχείριση οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, εάν εμφανισθούν. Μέτρα κατάλληλης παρακολούθησης και ιατρικής υποστήριξης πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση όταν γίνεται χορήγηση του vedolizumab. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης. Για τις πρώτες δύο εγχύσεις, πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για περίπου δύο ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων οξείας υπερευαισθησίας. Για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για περίπου μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με την πλειοψηφία αυτών να είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν εκδηλωθεί σοβαρή σχετιζόμενη με την έγχυση αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση, η χορήγηση του Entyvio πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (π.χ. επινεφρίνη και αντιισταμινικά) (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν εκδηλωθεί ήπια έως μέτρια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, μπορεί να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης ή να διακοπεί η έγχυση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Μόλις η ήπια ή η μέτρια αντίδραση η σχετιζόμενη με την έγχυση υποχωρήσει, συνεχίστε την έγχυση. Οι ιατροί πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής θεραπείας (π.χ. με αντιισταμινικό, υδροκορτιζόνη ή/και παρακεταμόλη) πριν από την επόμενη έγχυση για ασθενείς με ιστορικό ήπιας έως μέτριας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση του vedolizumab, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Το vedolizumab είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής της ιντεγκρίνης του εντέρου, χωρίς προσδιορισμένη συστηματική ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ευκαιριακών λοιμώξεων ή λοιμώξεων για τις οποίες το έντερο αποτελεί αμυντικό φραγμό (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με Entyvio δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις έως ότου οι λοιμώξεις ελεγχθούν και οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή λοίμωξη ενώ ακολουθούν χρόνια θεραπεία με Entyvio. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του vedolizumab σε ασθενείς με ελεγχόμενη χρόνια σοβαρή λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσών σοβαρών λοιμώξεων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για λοιμώξεις πριν, κατά και μετά τη θεραπεία. Το Entyvio αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν την έναρξη της θεραπείας με vedolizumab, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για φυματίωση σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα πρακτική. Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της φυματίωσης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες συστάσεις, πριν από την έναρξη του vedolizumab. Σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με φυματίωση ενώ ακολουθούν θεραπεία με vedolizumab, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να έχει θεραπευθεί η φυματιώδης λοίμωξη.

Μερικοί ανταγωνιστές της ιντεγκρίνης και μερικοί συστηματικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ), μια σπάνια και συχνά θανατηφόρο ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό του John Cunningham (JC). Δεσμευόμενο στην ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$, η οποία εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα του εντέρου, το vedolizumab ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση στο έντερο. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε καμία συστηματική ανοσοκατασταλτική δράση σε υγιή υποκείμενα, οι επιδράσεις στη συστηματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου δεν είναι γνωστές.

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις ΠΠΑ σε κλινικές μελέτες του vedolizumab, ωστόσο, οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab για τυχόν εκδήλωση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυτά περιγράφονται στο εκπαιδευτικό υλικό για τους ιατρούς, και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο εάν τυχόν αυτά εκδηλωθούν. Ο ασθενής πρόκειται να λάβει μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν υπάρχει υποψία για ΠΠΑ, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να παύσει προσωρινά. Εάν η επιβεβαιωθεί ΠΠΑ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Κακοήθειες

Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας αυξάνεται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Προηγούμενη και ταυτόχρονη χρήση βιολογικών προϊόντων

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών με το vedolizumab για ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με natalizumab ή rituximab. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του Entyvio σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς που έχουν ήδη εκτεθεί στο natalizumab πρέπει να περιμένουν συνήθως τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν ξεκινήσουν θεραπεία με Entyvio, εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών για την ταυτόχρονη χρήση του vedolizumab με βιολογικά ανοσοκατασταλτικά. Επομένως, η χρήση του Entyvio σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς και εμβόλια που χορηγούνται από το στόμα

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 750 mg vedolizumab δεν μείωσε τα ποσοστά προστατευτικής ανοσίας στον ιό της ηπατίτιδας Β σε υποκείμενα που εμβολιάστηκαν ενδομυϊκά με τρεις δόσεις ανασυνδυασμένου επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β. Τα υποκείμενα που εκτέθηκαν στο vedolizumab εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής μετά τη λήψη αδρανοποιημένου, από του στόματος εμβολίου για τη χολέρα. Η επίδραση σε άλλα από του στόματος και ρινικά εμβόλια είναι άγνωστη. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν την έναρξη της θεραπείας με Entyvio. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με vedolizumab μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν εμβόλια από μη ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab. Η χορήγηση του εμβολίου της γρίπης πρέπει να γίνεται με ένεση σύμφωνα με την κλινική πρακτική ρουτίνας. Άλλα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα με το vedolizumab, μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς έναντι των κινδύνων.

Επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn

Μπορεί να χρειασθούν έως 14 εβδομάδες σε ορισμένους ασθενείς για την επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn. Οι λόγοι δεν είναι πλήρως γνωστοί και πιθανώς να σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό νόσο κατά την έναρξη της θεραπείας που δεν έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία με ανταγωνιστές TNFα. (Βλ. επίσης παράγραφο 5.1.)

Επεξηγηματικές αναλύσεις υποομάδας από τις κλινικές δοκιμές στη νόσο του Crohn έδειξαν ότι η χορήγηση vedolizumab σε ασθενείς χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική ως προς την επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn απ' ό,τι σε ασθενείς που ελάμβαναν ήδη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση ανοσοτροποποιητικών, βλ. παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Το vedolizumab έχει μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn με ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών (αζαθειοπρίνης, 6-μερκαπτοπουρίνης και μεθοτρεξάτης) και αμινοσαλικυλικών. Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η συγχορήγηση αυτών των παραγόντων δεν είχε κλινικά αξιοσημείωτη επίδραση στη φαρμακοκινητική του vedolizumab. Η επίδραση του vedolizumab στη φαρμακοκινητική κοινώς συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών ενώσεων δεν έχει μελετηθεί.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς, ειδικότερα τα από του στόματος χορηγούμενα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ταυτόχρονα με το Entyvio (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία συνιστάται έντονα να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη για να αποτρέψουν την κύηση και να συνεχίσουν τη χρήση της για τουλάχιστον 18 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση του Entyvio.

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του vedolizumab σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Entyvio πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της κύησης μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς έναντι του πιθανού κινδύνου και για τη μητέρα και για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το vedolizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποση.

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του vedolizumab στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επειδή τα μητρικά αντισώματα (IgG) απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, συνιστάται να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με Entyvio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του vedolizumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί τυπικά σε μελέτες με ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Entyvio μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών, επειδή έχει αναφερθεί ζάλη σε μικρό αριθμό ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το vedolizumab έχει μελετηθεί σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (GEMINI I) ή νόσο του Crohn (GEMINI II και III). Σε δύο ελεγχόμενες μελέτες (GEMINI I και II) στις οποίες συμμετείχαν 1.434 ασθενείς που ελάμβαναν vedolizumab 300 mg την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 2 και κατόπιν κάθε οκτώ εβδομάδες ή κάθε τέσσερις εβδομάδες από την Εβδομάδα 6 για μέχρι 52 εβδομάδες, καθώς και 297 ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο για μέχρι 52 εβδομάδες, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο 84% των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab και στο 78% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε διάστημα 52 εβδομάδων, το 19% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με το 13% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν στις ομάδες που ελάμβαναν δόση κάθε οκτώ εβδομάδες και κάθε τέσσερις εβδομάδες στις κλινικές δοκιμές Φάσης 3. Το ποσοστό ασθενών που διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 9% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 10% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Στις συνδυαστικές μελέτες GEMINI I και II οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στο $\geq 5\%$ ήταν ναυτία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αρθραλγία, πυρεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, βήχας. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση αναφέρθηκαν στο 4% των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab.

Στη μικρότερης διάρκειας (10 εβδομάδων), ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή επαγωγής, GEMINI III, οι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιοι αλλά εκδηλώθηκαν σε χαμηλότερη συχνότητα απ' ό τι στις μεγαλύτερης διάρκειας δοκιμές των 52 εβδομάδων.

279 επιπλέον ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2 και κατόπιν με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 52 εβδομάδες. Από αυτούς τους ασθενείς, το 84% παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες και το 15% παρουσίασε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ασθενείς (n=1.822) που είχαν ήδη ενταχθεί σε μελέτες Φάσης 2 ή 3 με vedolizumab ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν σε μια συνεχιζόμενη ανοικτή μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η παρακάτω κατάταξη ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και από την κυκλοφορία του προϊόντος και οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Στις κατηγορίες/οργανικά συστήματα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κάτω από τους τίτλους των εξής κατηγοριών συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Γρίπη, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα
	Όχι συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Αιδοιοκολπική καντιντίαση, Στοματική καντιντίαση
	Πολύ σπάνιες	Πνευμονία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ σπάνιες	Όραση θαμπή
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος, Ρινική συμφόρηση, Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Απόστημα του πρωκτού, Ραγάδα του πρωκτού, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση της κοιλίας, Μετεωρισμός, Αιμορροΐδες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Έκζεμα, Ερύθημα, Νυκτερινοί ιδρώτες, Ακμή
	Όχι συχνές	Θυλακίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, Οσφυαλγία, Μυϊκή αδυναμία, Κόπωση, Πόνος στο άκρο

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία
	Όχι συχνές	Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (όπως: Άλγος στο σημείο της έγχυσης και Ερεθισμός στο σημείο της έγχυσης), Ρίγη ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, Αίσθηση ψυχρού

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI I και II, το 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και το 3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εκδήλωσε ανεπιθύμητη ενέργεια που προσδιορίστηκε από τον ερευνητή ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκε κανένας μεμονωμένος προτιμώμενος όρος ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση που εκδηλώθηκε σε ποσοστό πάνω από 1%. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων των σχετιζόμενων με την έγχυση ήταν ήπιες ή μέτριες σε ένταση και το <1% οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Οι παρατηρηθείσες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις γενικά αποκαταστάθηκαν χωρίς παρέμβαση ή με ελάχιστη παρέμβαση μετά την έγχυση. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες 2 ώρες. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αυτοί που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab εμφάνισαν περισσότερες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση εντός των πρώτων δύο ωρών συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο και εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι περισσότερες αντιδράσεις που σχετιζόνταν με την έγχυση δεν ήταν σοβαρές και εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέσα στην πρώτη ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Μια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση αναφέρθηκε σε ασθενή με νόσο του Crohn στη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης (τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν δύσπνοια, βρογχόσπασμος, κνίδωση, έξαψη, εξάνθημα και αυξημένη πίεση του αίματος και καρδιακός παλμός) και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με διακοπή της έγχυσης και χορήγηση αντιισταμινικού και ενδοφλέβιας υδροκορτιζόνης. Σε ασθενείς που έλαβαν vedolizumab τις Εβδομάδες 0 και 2 και κατόπιν εικονικό φάρμακο, δεν εμφανίστηκε καμία αύξηση του ποσοστού των αντιδράσεων των σχετιζόμενων με την έγχυση κατά την επανάληψη της θεραπείας με vedolizumab μετά την απόλεια της ανταπόκρισης.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI I και II, το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,70 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν πρωτίτως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με vedolizumab μετά την αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI I και II, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,07 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,06 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Με την πάροδο του χρόνου, δεν υπήρξε καμία σημαντική αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων.

Σε ελεγχόμενες και σε ανοικτές μελέτες με vedolizumab σε ενήλικες, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, που περιλαμβάνουν φυματίωση, σηψαιμία (μερικές φορές θανατηφόρο), σηψαιμία από σαλμονέλα, μηνιγγίτιδα από λιστέρια και κολίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό.

Ανοσογονικότητα

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI I και II, το vedolizumab έδειξε ποσοστό ανοσογονικότητας 4% (56 από τους 1.434 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνεχή θεραπεία με vedolizumab ήταν θετικοί στο αντίσωμα έναντι του vedolizumab σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας). Εννέα από τους 56 ασθενείς ήταν μόνιμα θετικοί (θετικοί στο αντίσωμα έναντι του vedolizumab σε δύο ή περισσότερες επισκέψεις της μελέτης) ενώ 33 ασθενείς ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του vedolizumab.

Η συχνότητα ανίχνευσης αντισώματος έναντι του vedolizumab σε ασθενείς 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του vedolizumab (περίπου πέντε ημιζωές μετά την τελευταία δόση) ήταν περίπου 10% στις GEMINI I και II.

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI I και II, το 5% των ασθενών (3 από τους 61 ασθενείς) που εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, ήταν μόνιμα θετικοί στο αντίσωμα έναντι του vedolizumab.

Γενικά, δεν υπήρχε καμία εμφανής συσχέτιση της ανάπτυξης αντισώματος έναντι του vedolizumab με την κλινική ανταπόκριση ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, ο αριθμός ασθενών που ανέπτυξε αντισώματα έναντι του vedolizumab ήταν εξαιρετικά περιορισμένος για να επιτρέψει μια οριστική αξιολόγηση.

Κακοήθεια

Γενικά, τα αποτελέσματα του προγράμματος κλινικών δοκιμών μέχρι σήμερα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοήθειας κατά τη θεραπεία με vedolizumab. Ωστόσο, ο αριθμός κακοηθειών ήταν μικρός και η μακροχρόνια έκθεση ήταν περιορισμένη. Οι μακροχρόνιες αξιολογήσεις για την ασφάλεια είναι σε εξέλιξη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις έως 10 mg/kg (περίπου 2,5 φορές την συνιστώμενη δόση) έχουν χορηγηθεί σε κλινικές δοκιμές. Σε κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που να περιορίζει τη δόση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, επιλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA33

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το vedolizumab είναι ένας βιολογικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δρα εκλεκτικά στο έντερο. Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά στην $\alpha_4\beta_7$ ιντεγκρίνη, η οποία εκφράζεται κατά προτίμηση στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα του εντέρου. Συνδεδεμένο στην $\alpha_4\beta_7$ σε συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα, το vedolizumab αναστέλλει την προσκόλληση αυτών των κυττάρων στο μόριο προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (MAdCAM-1) αλλά όχι στο αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1). Το MAdCAM-1 εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου και παίζει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό των T λεμφοκυττάρων

σε ιστούς της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab δεν δεσμεύεται στις ιντεγκρίνες $\alpha_4\beta_1$ και $\alpha_E\beta_7$ ούτε αναστέλλει τη λειτουργία τους.

Η ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$ εκφράζεται σε ένα διακριτό υποσύνολο βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μνήμης που μεταναστεύουν κατά προτίμηση στη γαστρεντερική οδό και προκαλούν φλεγμονή που είναι χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, που και οι δύο αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις ανοσολογικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab περιορίζει τη γαστρεντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης της $\alpha_4\beta_7$ με MAdCAM-1 με το vedolizumab αποτρέπει τη μετάβαση των μνημονικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων του εντέρου στο αγγειακό ενδοθήλιο του παρεγχυματικού ιστού σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου και προκάλεσε αναστρέψιμη τριπλή αύξηση αυτών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο πρόδρομος του vedolizumab στα ποντίκια καταπράυνε τη γαστρεντερική φλεγμονή στους λευκοκέφαλους ταμαρίνους, οι οποίοι αναπτύσσουν ένα πρότυπο ελκώδους κολίτιδας.

Σε υγιή υποκείμενα, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή ασθενείς με νόσο του Crohn, το vedolizumab δεν αυξάνει τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα B-βοηθητικά και κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, το σύνολο των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μνήμης, τα μονοκύτταρα ή φυσικά κύτταρα-δολοφόρους, στο περιφερικό αίμα χωρίς να παρατηρείται λευκοκυττάρωση.

Το vedolizumab δεν επηρέασε την ανοσολογική παρατήρηση και τη φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος στην Πειραματική Αυτοάνοση Εγκεφαλομυελίτιδα σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου, η οποία αποτελεί πρότυπο πολλαπλής σκλήρυνσης. Το vedolizumab δεν επηρέασε τις ανοσολογικές ανταποκρίσεις σε πρόκληση με αντιγόνο στη δερμίδα και τους μυς (βλ. παράγραφο 4.4). Αντίθετα, το vedolizumab ανέστειλε την ανοσολογική ανταπόκριση σε μια πρόκληση με αντιγόνο στο γαστρεντερικό σύστημα υγιών εθελοντών ανθρώπων (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές με το vedolizumab σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2 έως 10 mg/kg, παρατηρήθηκε >95% κορεσμός των υποδοχέων $\alpha_4\beta_7$ σε υποσύνολα κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων που συμμετείχαν στην ανοσολογική παρατήρηση του εντέρου των ασθενών.

Το vedolizumab δεν επηρέασε την κυκλοφορία των $CD4^+$ και $CD8^+$ στο ΚΝΣ, όπως είναι φανερό από την μη μεταβολή στην αναλογία $CD4^+/CD8^+$ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό πριν και μετά τη χορήγηση του vedolizumab σε υγιείς εθελοντές ανθρώπους. Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με έρευνες σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου στις οποίες δεν ανιχνεύθηκαν επιδράσεις στην ανοσολογική παρατήρηση του ΚΝΣ.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ελκώδης Κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή, ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 και επιμέρους βαθμολογία ≥ 2 ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα) καταδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 52 (GEMINI I). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, των ανοσοτροποποιητικών ή/και του infliximab, ενός TNFα ανταγωνιστή (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν επίσης η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών από το στόμα.

Για την αξιολόγηση των τελικών σημείων της Εβδομάδας 6 τυχαιοποιήθηκαν 374 ασθενείς σε διπλά-τυφλή μελέτη (3:2), προκειμένου να λάβουν vedolizumab 300 mg ή εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ανταπόκριση (ορίζεται ως η μείωση της συνολικής βαθμολογίας Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από την

τιμή αναφοράς με συνοδευτική μείωση της επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≥ 1 βαθμό ή της απόλυτης επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≤ 1 βαθμό) την Εβδομάδα 6. Ο Πίνακας 2 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της GEMINI I για την Αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 6

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο N=149	Vedolizumab N=225
Κλινική ανταπόκριση	26%	47%*
Κλινική ύφεση [§]	5%	17%†
Επούλωση βλεννογόνου [¶]	25%	41%‡

* $p < 0,0001$

† $p \leq 0,001$

‡ $p < 0,05$

[§]Κλινική ύφεση: Συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς και καμία μεμονωμένη επιμέρους βαθμολογία > 1 βαθμό

[¶]Επούλωση βλεννογόνου: Επιμέρους βαθμολογία Mayo ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα ≤ 1 βαθμό

Η ευεργετική δράση του vedolizumab στην κλινική ανταπόκριση, την ύφεση και την επούλωση του βλεννογόνου παρατηρήθηκε και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ανταγωνιστή TNFα και σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα.

Στη μελέτη GEMINI I, δύο ομάδες ασθενών έλαβαν vedolizumab την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2. Στην ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοιχτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 52, 373 ασθενείς από τις ομάδες 1 και 2, οι οποίοι ελάμβαναν vedolizumab και είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε ένα από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την Εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε οκτώ εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες. Αρχίζοντας την Εβδομάδα 6, οι ασθενείς που είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση και ελάμβαναν κορτικοστεροειδή χρειάστηκε να ξεκινήσουν ένα θεραπευτικό σχήμα σταδιακής μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52. Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της GEMINI I για την Αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 52

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο N = 126*	Vedolizumab	
		Κάθε 8 εβδομάδες N = 122	Vedolizumab Κάθε 4 εβδομάδες N = 125
Κλινική ύφεση	16%	42% [†]	45% [†]
Διαρκής κλινική ανταπόκριση [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Επούλωση του βλεννογόνου	20%	52% [†]	56% [†]
Διαρκής κλινική ύφεση [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή [*]	14%	31% [§]	45% [†]

*Η ομάδα εικονικού φαρμάκου περιλαμβάνει υποκείμενα που ελάμβαναν vedolizumab την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2 και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 6 έως την Εβδομάδα 52.

[†] p<0,0001

[‡] p<0,001

[§] p<0,05

[¶] Διαρκής κλινική ανταπόκριση: Κλινική ανταπόκριση τις Εβδομάδες 6 και 52

[#] Διαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση τις Εβδομάδες 6 και 52

^{*}Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την Εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n=72 για εικονικό φάρμακο, n=70 για vedolizumab κάθε οκτώ εβδομάδες και n=73 για vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες

Επεξηγηματικές αναλύσεις παρέχουν πρόσθετα δεδομένα για τους υποπληθυσμούς – κλειδιά που μελετήθηκαν. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, το 37% που ελάμβανε vedolizumab κάθε οκτώ εβδομάδες, το 35% που ελάμβανε vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες και το 5% που ελάμβανε εικονικό φάρμακο πέτυχαν κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52. Βελτιώσεις ως προς την διαρκή κλινική ανταπόκριση (47%, 43%, 16%), την επούλωση του βλεννογόνου (42%, 48%, 8%), την διαρκή κλινική ύφεση (21%, 13%, 3%) και την κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (23%, 32%, 4%) εμφανίστηκαν στον προηγούμενο πληθυσμό που είχε αποτύχει στη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα και υποβλήθηκε σε θεραπεία με vedolizumab κάθε οκτώ εβδομάδες, με vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς στους οποίους δεν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την Εβδομάδα 6 παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Η κλινική ανταπόκριση βάσει των επιμέρους βαθμολογιών Mayo επιτεύχθηκε την Εβδομάδα 10 και την Εβδομάδα 14 με μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (32% και 39%, αντίστοιχα) έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (15% και 21%, αντίστοιχα).

Οι ασθενείς στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε οκτώ εβδομάδες, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και ελάμβαναν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 25% των ασθενών την Εβδομάδα 28 και την Εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση μετά τη λήψη του vedolizumab τις Εβδομάδες 0 και 2 και οι οποίοι κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 45% των ασθενών έως τις 28 εβδομάδες και στο 36% των ασθενών έως τις 52 εβδομάδες.

Σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου, τα οφέλη της θεραπείας με vedolizumab, όπως αυτά αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την επιμέρους βαθμολογία Mayo, η κλινική ύφεση και η κλινική ανταπόκριση εμφανίστηκαν για μέχρι 124 εβδομάδες.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL) αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ), ένα ειδικό εργαλείο για τη συγκεκριμένη νόσο και με τα ερωτηματολόγια SF-36 και EQ-5D, που είναι γενικοί δείκτες μέτρησης. Η επεξηγηματική ανάλυση δείχνει ότι παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στις ομάδες του vedolizumab και οι βελτιώσεις αυτές ήταν πολύ μεγαλύτερες συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 52 στις βαθμολογίες των EQ-5D και EQ-5D VAS, σε όλες τις υποκλίμακες IBDQ (των εντερικών συμπτωμάτων, της συστηματικής λειτουργίας, της συναισθηματικής λειτουργίας και της κοινωνικής λειτουργίας) και όλες τις υποκλίμακες του SF-36 συμπεριλαμβανομένων της Περίληψης Σωματικών Στοιχείων (PCS) και της Περίληψης Νοητικών Στοιχείων (MCS).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (βαθμολογία 220 έως 450 σύμφωνα με τον Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI]) αξιολογήθηκαν σε δύο μελέτες (GEMINI II και III). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί είχαν αποτύχει σε μία τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών ή/και ανταγωνιστών TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων από του στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών και αντιβιοτικών.

Η μελέτη GEMINI II ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 52. Οι ασθενείς (n=368) τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (3:2) προκειμένου να λάβουν δύο δόσεις vedolizumab 300 mg ή εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2. Τα δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση (ορίζεται ως βαθμολογία CDAI ≤ 150 βαθμούς) την Εβδομάδα 6 και η αναλογία ασθενών με βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση (ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 100 βαθμούς από την τιμή αναφοράς) την Εβδομάδα 6 (βλ. Πίνακα 4).

Η μελέτη GEMINI II συνίστατο σε δύο ομάδες ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab τις Εβδομάδες 0 και 2: Στην Ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην Ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοικτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 52, 461 ασθενείς από τις Ομάδες 1 και 2, οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση κατά ≥ 70 σημεία της βαθμολογίας CDAI από την τιμή αναφοράς) την Εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε ένα από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την Εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε οκτώ εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε τέσσερις εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες. Οι ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 6 χρειάστηκε να ξεκινήσουν σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 5).

Η μελέτη GEMINI III ήταν η δεύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 10 στην υποομάδα ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία και σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς) καθώς και στο γενικό πληθυσμό, που περιελάμβανε επίσης ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε μία συμβατική θεραπεία τουλάχιστον και δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Οι ασθενείς (n=416), οι οποίοι κατά περίπου 75% ήταν ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα, τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1), προκειμένου να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο τις Εβδομάδες 0, 2 και 6. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την Εβδομάδα 6 στον υποπληθυσμό που είχε αποτύχει στη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Όπως σημειώνεται στον

Πίνακα 4, παρόλο που το πρωτεύον τελικό σημείο δεν επιτεύχθηκε, οι επεξηγηματικές αναλύσεις δείχνουν ότι παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα των Μελετών GEMINI II και III για την Αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 10

Τελικό σημείο μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Vedolizumab
Μελέτη GEMINI II		
Κλινική ύφεση, Εβδομάδα 6		
Συνολικά	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, Εβδομάδα 6		
Συνολικά	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Μεταβολή CRP ορού από την τιμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 6, διάμεση (μg/mL)		
Συνολικά [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Μελέτη GEMINI III		
Κλινική ύφεση, Εβδομάδα 6		
Συνολικά [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Κλινική ύφεση, Εβδομάδα 10		
Συνολικά	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Παρατεταμένη κλινική ύφεση ^{#,¶}		
Συνολικά	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, Εβδομάδα 6		
Συνολικά [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p<0,05

[†]μη στατιστικά σημαντική

[‡]δευτερεύον τελικό σημείο που προβάλλεται ως επεξηγηματικό από την προκαθορισμένη διαδικασία στατιστικού ελέγχου

[§]μη στατιστικά σημαντική, τα υπόλοιπα τελικά σημεία επομένως δεν εξετάστηκαν στατιστικά

[¶]n=157 για το εικονικό φάρμακο και n=158 για το vedolizumab

[#]Παρατεταμένη κλινική ύφεση: κλινική ύφεση τις Εβδομάδες 6 και 10

[^]Επεξηγηματικό Τελικό Σημείο

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της Μελέτης GEMINI II για την Αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 52

	Εικονικό φάρμακο N=153*	Vedolizumab Κάθε 8 εβδομάδες N=154	Vedolizumab Κάθε 4 εβδομάδες N=154
Κλινική ύφεση	22%	39% [†]	36% [‡]
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση	30%	44% [‡]	45% [‡]
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Διαρκής κλινική ύφεση [¶]	14%	21%	16%

*Η ομάδα εικονικού φαρμάκου περιλαμβάνει τα υποκείμενα που ελάμβαναν vedolizumab την Εβδομάδα 0 και την Εβδομάδα 2 και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο από την Εβδομάδα 6 έως την Εβδομάδα 52.

[†]p<0,001

[‡]p<0,05

[§]Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν κορτικοστεροειδή από του στόματος στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την Εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n=82 για το εικονικό φάρμακο, n=82 για το vedolizumab κάθε οκτώ εβδομάδες και n=80 για το vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες

[¶]Διαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση σε ποσοστό $\geq 80\%$ των επισκέψεων της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας επίσκεψης (Εβδομάδα 52)

Επεξηγηματικές αναλύσεις εξέτασαν τις επιδράσεις της ταυτόχρονης θεραπείας με κορτικοστεροειδή και ανοσοτροποποιητικά στην επαγωγή ύφεσης με χρήση vedolizumab. Η συνδυαστική θεραπεία, κυρίως με ταυτόχρονη λήψη κορτικοστεροειδών, φάνηκε να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην επαγωγή ύφεσης της νόσου του Crohn απ' ό,τι η απλή θεραπεία με vedolizumab ή η ταυτόχρονη λήψη ανοσοτροποποιητικών, η οποία κατέδειξε μικρότερη διαφορά από το εικονικό φάρμακο ως προς το ποσοστό ύφεσης. Το ποσοστό κλινικής ύφεσης στη μελέτη GEMINI II κατά την Εβδομάδα 6 ήταν 10% (διαφορά από το εικονικό φάρμακο 2%, 95% CI: -6, 10) στην περίπτωση χορήγησης χωρίς κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με ποσοστό 20% (διαφορά από εικονικό φάρμακο 14%, 95% CI: -1, 29) στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κορτικοστεροειδή. Στη μελέτη GEMINI III κατά τις Εβδομάδες 6 και 10, τα αντίστοιχα ποσοστά κλινικής ύφεσης ήταν 18% (διαφορά από το εικονικό φάρμακο 3%, 95% CI: -7, 13) και 22% (διαφορά από εικονικό φάρμακο 8%, 95% CI: -3, 19) στην περίπτωση χορήγησης χωρίς κορτικοστεροειδή σε σύγκριση με ποσοστό 20% (διαφορά από το εικονικό φάρμακο 11%, 95% CI: 2, 20) και 35% (διαφορά από το εικονικό φάρμακο 23%, 95% CI: 12, 33), αντίστοιχα, στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης με κορτικοστεροειδή. Οι παραπάνω επιδράσεις παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χορήγηση ή μη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών.

Επεξηγηματικές αναλύσεις παρέχουν πρόσθετα δεδομένα για τους βασικούς υποπληθυσμούς που μελετήθηκαν. Στην GEMINI II, περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν ήδη αποτύχει σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, στο 28% που ελάμβανε vedolizumab κάθε οκτώ εβδομάδες, στο 27% που ελάμβανε vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες και στο 13% που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, επιτεύχθηκε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52. Η αυξημένη κλινική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε ποσοστά 29%, 38%, 21%, αντίστοιχα, και η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή επιτεύχθηκε σε ποσοστά 24%, 16%, 0%, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς που δεν κατόρθωσαν να δείξουν ανταπόκριση την Εβδομάδα 6 στη μελέτη GEMINI II παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Αυξημένη κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε την Εβδομάδα 10 και την Εβδομάδα 14 για μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (16% και 22%, αντίστοιχα) συγκριτικά με τα ποσοστά ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (7% και 12%, αντίστοιχα). Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά της κλινικής ύφεσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε αυτά τα χρονικά σημεία. Οι αναλύσεις κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 52 σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν την Εβδομάδα 6, αλλά πέτυχαν

ανταπόκριση την Εβδομάδα 10 ή την Εβδομάδα 14, υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται μπορεί να ωφεληθούν από μια δόση vedolizumab την Εβδομάδα 10.

Οι ασθενείς που απώλεσαν την ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε οκτώ εβδομάδες στη μελέτη GEMINI II είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 23% των ασθενών την Εβδομάδα 28 και στο 32% των ασθενών την Εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση ύστερα από λήψη του vedolizumab τις Εβδομάδες 0 και 2 και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και απώλεσαν την ανταπόκρισή τους είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 46% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 28 εβδομάδων και στο 41% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 52 εβδομάδων.

Σε αυτήν την ανοικτή μελέτη επέκτασης, κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκαν σε ασθενείς για μέχρι 124 εβδομάδες.

Η επεξηγηματική ανάλυση έδειξε ότι κλινικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις ομάδες που ελάμβαναν vedolizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες και κάθε οκτώ εβδομάδες στη μελέτη GEMINI II και οι βελτιώσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από την τιμή αναφοράς μέχρι την Εβδομάδα 52 στις βαθμολογίες των ερωτηματολογίων EQ-5D και EQ-5D VAS, στη συνολική βαθμολογία του IBDQ και στις υποκλίμακες του IBDQ για τα εντερικά συμπτώματα και τη συστηματική λειτουργία του εντέρου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το vedolizumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του vedolizumab για μία και για πολλαπλές δόσεις έχει μελετηθεί σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 300 mg vedolizumab ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών τις Εβδομάδες 0 και 2, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό την Εβδομάδα 6 ήταν 27,9 μg/ml (SD ± 15,51) στην ελκώδη κολίτιδα και 26,8 μg/ml (SD ± 17,45) στη νόσο του Crohn. Αρχίζοντας την Εβδομάδα 6, οι ασθενείς ελάμβαναν 300 mg vedolizumab κάθε οκτώ ή τέσσερις εβδομάδες. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 11,2 μg/ml (SD ± 7,24) και 38,3 μg/ml (SD ± 24,43), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 13,0 μg/ml (SD ± 9,08) και 34,8 μg/ml (SD ± 22,55), αντίστοιχα.

Κατανομή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού υποδεικνύουν ότι ο όγκος κατανομής του vedolizumab είναι περίπου 5 λίτρα. Η σύνδεση του vedolizumab με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν έχει αξιολογηθεί. Το vedolizumab είναι ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα και δεν αναμένεται να συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Το vedolizumab δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Όταν το vedolizumab 450 mg χορηγήθηκε ενδοφλέβια δεν ανιχνεύτηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό υγιών υποκειμένων.

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό δείχνουν ότι το vedolizumab έχει συνολική κάθαρση από τον οργανισμό περίπου 0,157 L/ημέρα και ημιζωή στον ορό 25 ημέρες. Η ακριβής οδός αποβολής του vedolizumab δεν είναι γνωστή. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό δείχνουν ότι ενώ η χαμηλή αλβουμίνη, το υψηλότερο βάρος σώματος, η προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα έναντι του TNF και η παρουσία αντισώματος έναντι του vedolizumab μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του vedolizumab, η έκταση των επιδράσεών τους δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Γραμμικότητα

Το vedolizumab παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική σε συγκεντρώσεις ορού πάνω από 1 µg/ml.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ηλικία δεν επηρεάζει την κάθαρση του vedolizumab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn με βάση τις φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυπικές μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του vedolizumab.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα με το vedolizumab για την αξιολόγηση της καρκινογόνου δράσης του επειδή δεν υπάρχουν μοντέλα φαρμακολογικής ανταπόκρισης σε μονοκλωνικά αντισώματα. Σε φαρμακολογικά ανταποκρινόμενα είδη (πιθήκους κυονομόλογους), δεν υπήρχε καμία ένδειξη κυτταρικής υπερπλασίας ή συστηματικής ανοσοτροποποίησης που θα μπορούσε δυνητικά να συσχετιστεί με ογκογένεση σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας 13 και 26 εβδομάδων. Επιπλέον, δεν ανευρέθηκαν επιδράσεις του vedolizumab στον ρυθμό πολλαπλασιασμού ή στην κυτταροτοξικότητα της κυτταρικής σειράς ανθρώπινου όγκου που εκφράστηκε *in vitro* στην ιντεγκρίνη α₄β₇.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για το vedolizumab. Δεν είναι δυνατό να εξαχθεί ένα οριστικό συμπέρασμα για τα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα από μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πύθηκο κυονομόλογο αλλά δεδομένου ότι το vedolizumab δεν δεσμεύεται στον αναπαραγωγικό ιστό του αρσενικού στον πύθηκο και στον άνθρωπο, και εφόσον παρατηρήθηκε ακέραια η αρσενική γονιμότητα σε ποντίκια με έλλειψη της ιντεγκρίνης β₇ (νοκάουτ), δεν αναμένεται ότι το vedolizumab θα επηρεάσει τη γονιμότητα των αρσενικών.

Η χορήγηση του vedolizumab σε κυοφορούντες πιθήκους κυονομόλογους κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της κύησης δεν είχε ως αποτέλεσμα ενδείξεις επίδρασης ως προς την τερατογένεση, την προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη των βρεφών μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Χαμηλά επίπεδα (<300 µg/L) του vedolizumab ανιχνεύτηκαν την Ημέρα 28 μετά τον τοκετό στο γάλα 3 από τους 11 κυονομόλογων πιθήκων που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 100 mg/kg του vedolizumab χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες και όχι σε οποιοδήποτε ζώο που ελάμβαναν 10 mg/kg. Δεν είναι γνωστό εάν το vedolizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική
L-αργινίνη υδροχλωρική
σακχαρόζη
πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος και αραιωμένου διαλύματος κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες στους 20°C-25°C και για 24 ώρες στους 2°C-8°C. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν ή αραιωμένο διάλυμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη, και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες συνολικά. Αυτό το διάστημα 24 ωρών πρέπει να περιλαμβάνει διάστημα έως 12 ωρών σε θερμοκρασία 20°C-25°C. Για τυχόν πρόσθετο χρόνο, η θερμοκρασία πρέπει να είναι 2°C-8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Entynvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 (20 ml) με ελαστικό πώμα και αποσπώμενη σφράγιση από αλουμίνιο, προστατευμένο με πλαστικό καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες ανασύστασης και έγχυσης

Το Entynvio πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C -25°C) όταν ανασυσταθεί.

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν παρασκευάζετε το διάλυμα Entynvio για ενδοφλέβια έγχυση. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Ανασυστήστε το vedolizumab με 4,8 ml αποστειρωμένου νερού για ένεση, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
2. Τοποθετήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο διαμέσου του κέντρου του πώματος και κατευθύνετε τη ροή του υγρού προς το τοίχωμα του φιαλιδίου για να αποφύγετε τον υπερβολικό αφρισμό.
3. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Μην ανακινείτε ή αναστρέψετε με δύναμη.
4. Αφήστε το φιαλίδιο καθιστό έως 20 λεπτά ώστε να μπορέσει να γίνει η ανασύσταση και να κατακαθίσει ο αφρός. Το φιαλίδιο μπορεί να περιστρέφεται και να ελέγχεται η διάλυση σε αυτό το χρονικό διάστημα. Εάν δεν έχει διαλυθεί πλήρως ύστερα από 20 λεπτά, περιμένετε άλλα 10 λεπτά για να γίνει η διάλυση.

5. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή αδιαφανές, άχρωμο έως κίτρινο ανοικτό και χωρίς ορατά σωματίδια. Ανασυσταθέν διάλυμα που έχει μη χαρακτηριστικό χρώμα ή περιέχει σωματίδια δεν πρέπει να χορηγείται.
6. Πριν αφαιρέσετε το ανασυσταθέν διάλυμα από το φιαλίδιο, αναστρέψτε το φιαλίδιο απαλά 3 φορές.
7. Αφαιρέστε 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
8. Προσθέστε τα 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio σε 250 ml στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% και αναμείξτε προσεκτικά τη σακούλα έγχυσης (τα 5 ml του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν από τη σακούλα έγχυσης πριν προσθέσετε το Entyvio). Μην προσθέσετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για 30 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Entyvio δεν περιέχει συντηρητικά. Μόλις ανασυσταθεί, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί το συντομότερο δυνατό. Ωστόσο, εάν χρειαστεί, το διάλυμα έγχυσης μπορεί να αποθηκευτεί έως και για 24 ώρες: σε αυτό το διάστημα 24 ωρών το διάλυμα πρέπει να τοποθετείται σε θερμοκρασία 20°C-25°C έως και για 12 ώρες. Για τυχόν πρόσθετο χρόνο, η θερμοκρασία πρέπει να είναι στους 2°C-8°C. Μην καταψύχετε. Μην αποθηκεύετε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για να το επαναχρησιμοποιήσετε.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Abbvie Biotechnology, Ltd
Road #2 Km 59.2
PO Box 2191
Barceloneta
Πουέρτο Ρίκο 00617

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Ιταλία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι, πριν από την έναρξη κυκλοφορίας, όλοι οι ιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/κάνουν χρήση του Entyvio θα λάβουν ένα ιατρικό πακέτο που θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Εκπαιδευτικό Υλικό για τον Ιατρό
- Κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς

Το Εκπαιδευτικό Υλικό για τον Ιατρό θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής κύρια μηνύματα:

- Να λαμβάνεται υπόψη το πλήρες ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης τυχόν προηγούμενης ή ταυτόχρονης χρήσης βιολογικών φαρμάκων.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές δοκιμές του Entyvio σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με natalizumab. Δεδομένου του γνωστού κινδύνου εμφάνισης Προϊούσας Πολυεστιακής Λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΑ) σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση στο natalizumab, οι ιατροί πρέπει κανονικά να περιμένουν για διάστημα 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του natalizumab προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία με Entyvio.
- Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε θεραπεία με Entyvio πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εκδήλωση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυτά που αναγράφονται παρακάτω:
 - Προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδέξια κίνηση των άκρων
 - Διαταραχή της όρασης
 - Μεταβολές της σκέψης, της μνήμης και του προσανατολισμού που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγή της προσωπικότητας
- Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν εκδήλωση ή επιδείνωση σημείων και συμπτωμάτων ενδεικτικών της ΠΠΑ, θα εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής σε κέντρο κατάλληλα εξοπλισμένο για τη διάγνωση της ΠΠΑ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entynvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 60 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Σακχαρόζη, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική,
πολυσορβικό 80

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Entynvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Vedolizumab

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

300 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Entyvio 300 mg κόκκις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση vedolizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς για να την έχετε πάντοτε μαζί σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Entyvio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Entyvio
3. Πώς να χορηγηθεί το Entyvio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Entyvio
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Entyvio και ποια είναι η χρήση του

Το Entyvio περιέχει τη δραστική ουσία vedolizumab. Το vedolizumab ανήκει σε μια ομάδα βιολογικών φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα (MAbs). Το vedolizumab εμποδίζει μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, και έτσι η έκταση της φλεγμονής περιορίζεται.

Το Entyvio χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων σε ενήλικες που πάσχουν από:

- μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα
- μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης πάθηση του παχέος εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν εμφανίσετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος της γαστρεντερικής οδού. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν εμφανίσετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Entyvio

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Entyvio:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο vedolizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργό σοβαρή λοίμωξη, για παράδειγμα φυματίωση, δηλητηρίαση του αίματος, οξεία γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του νευρικού συστήματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όταν πάρετε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και μεταξύ των δόσεων, **απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν:**

- εκδηλώσετε θολή όραση, απώλεια όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία ενός βραχίονα ή ποδιού, μεταβολή στον τρόπο που περπατάτε ή προβλήματα ισορροπίας, επίμονη αιμοδία, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Όλα αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα **σοβαρής και ενδεχομένως θανατηφόρου εγκεφαλικής πάθησης**, η οποία είναι γνωστή ως πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ).
- έχετε **λοιμώξη** ή νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη, εάν παρουσιάσετε ρίγη, τρέμουλο, επίμονο βήχα ή υψηλό πυρετό. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να γίνουν σοβαρές και πιθανόν ακόμη και απειλητικές για τη ζωή, εάν δεν αντιμετωπιστούν.
- εμφανίσετε σημεία **αλλεργικής αντίδρασης ή άλλης αντίδρασης στην έγχυση**, όπως συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα, κνησμό, πρήξιμο ή ζάλη. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν στη διάρκεια της έγχυσης ή μετά την έγχυση. Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες, βλ. έγχυση και αλλεργικές αντιδράσεις στην παράγραφο 4.
- πρόκειται να κάνετε οποιοδήποτε **εμβολιασμό** ή έχετε εμβολιαστεί πρόσφατα. Το Entyvio μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ανταποκρίνεστε σε ένα εμβόλιο.
- έχετε καρκίνο, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να σας χορηγηθεί το Entyvio.
- δεν αισθάνεστε καλύτερα, καθώς το vedolizumab ενδέχεται να χρειάζεται έως και 14 εβδομάδες για να δράσει σε ορισμένους ασθενείς με πολύ ενεργό νόσο του Crohn.

Παιδιά και έφηβοι

Το Entyvio δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) λόγω έλλειψης πληροφοριών σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Entyvio

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Entyvio δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα βιολογικά φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, καθώς η δράση του φαρμάκου δεν είναι γνωστή.

Εάν έχετε προηγουμένως πάρει natalizumab (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης) ή rituximab (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας), απευθυνθείτε στον γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας χορηγηθεί το Entyvio.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε το Entyvio.

Οι επιδράσεις του Entyvio σε εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστές. Επομένως, αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται για χρήση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι το όφελος για σας είναι μεγαλύτερο από τον δυνητικό κίνδυνο για εσάς και το μωρό σας.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ χρησιμοποιείτε Entyvio. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4,5 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Entyvio περνάει στο μητρικό γάλα και εάν ναι, ποια επίδραση μπορεί αυτό να έχει στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει ελάχιστα την ικανότητά σας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανών. Ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει νιώσει ζάλη μετά τη λήψη του Entyvio. Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να χορηγηθεί το Entyvio

- Η έγχυση θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, μέσω ενστάλαξης σε μία από τις φλέβες του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση) για 30 λεπτά περίπου.
- Για τις πρώτες 2 εγχύσεις, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί στενά στη διάρκεια της έγχυσης και για περίπου 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Για όλες τις επόμενες εγχύσεις (μετά τις πρώτες δύο), θα είστε υπό παρακολούθηση στη διάρκεια της έγχυσης και για 1 ώρα περίπου μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Λόση και συχνότητα

Η θεραπεία με Entyvio είναι η ίδια για την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg Entyvio η οποία χορηγείται ως εξής (βλ. ακόλουθο πίνακα).

Αριθμός θεραπείας (έγχυσης)	Χρονικό σημείο θεραπείας (έγχυσης)
Θεραπεία 1	0 εβδομάδες
Θεραπεία 2	2 εβδομάδες μετά τη Θεραπεία 1
Θεραπεία 3	6 εβδομάδες μετά τη Θεραπεία 1
Επόμενες θεραπείες	Κάθε 8 εβδομάδες

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει αυτό το χρονοδιάγραμμα θεραπείας ανάλογα με το πόσο καλά δρα το Entyvio στην περίπτωση σας.

Εάν ξεχάσετε ή χάσετε το ραντεβού σας για την έγχυση του Entyvio

Εάν ξεχάσετε ή χάσετε ένα ραντεβού για την έγχυση, κανονίστε άλλο ραντεβού το συντομότερο δυνατό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Entyvio

Δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Entyvio χωρίς να μιλήσετε πρώτα στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις από την έγχυση ή οι αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) και λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή
- κνίδωση
- κνησμό του δέρματος
- πρήξιμο
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό
- αίσθημα αδιαθεσίας
- πόνο στο σημείο της έγχυσης
- ερυθρότητα του δέρματος
- ρίγη ή τρέμουλο
- υψηλό πυρετό ή εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εκδηλώσετε ενώ παίρνετε Entyvio παρατίθενται στη συνέχεια. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κοινό κρυολόγημα
- πόνο στις αρθρώσεις
- πονοκέφαλο

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πυρετό
- θωρακική λοίμωξη
- κόπωση
- βήχα
- γρίπη
- οσφυαλγία
- πονόλαιμο
- λοίμωξη παραρρινίου κόλπου
- κνησμό / φαγούρα
- εξάνθημα και ερυθρότητα
- πόνο στο άκρο
- μυϊκές κράμπες
- μυϊκή αδυναμία
- λοίμωξη του φάρυγγα
- γαστρεντερίτιδα
- πρωκτική λοίμωξη
- πρωκτικά έλκη
- σκληρά κόπρανα
- φουσκωμένο στομάχι
- αέρια
- υψηλή πίεση του αίματος
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος
- στομαχικό καύσο
- αιμορροΐδες
- βουλωμένη μύτη
- έκζεμα
- νυχτερινοί ιδρώτες
- ακμή

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- ερυθρότητα και ευαισθησία των θυλάκων των τριχών
- λοίμωξη από ζυμομύκητα στον φάρυγγα και το στόμα
- κολπική λοίμωξη

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πνευμονία
- θαμπή όραση (απώλεια της οξύτητας της όρασης)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Entyvio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Το Entyvio χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο και οι ασθενείς δεν πρέπει να φυλάνε ή να χειρίζονται το Entyvio.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το Entyvio προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Διατηρείτε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ανασταθέν/αραιωμένο διάλυμα: Χρησιμοποιήστε το αμέσως. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, τα διαλύματα μπορούν να αποθηκευτούν έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25°C ή έως 24 ώρες σε ψυγείο (2°C-8°C) ή για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν για 12 ώρες σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια στο υγρό ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Entyvio

Η **δραστική ουσία** είναι το vedolizumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.

Τα **άλλα συστατικά** είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, η L-αργινίνη υδροχλωρική, η σακχαρόζη και το πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Entyvio και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Entyvio είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η οποία παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και πλαστικό καπάκι.

Κάθε συσκευασία του Entynvio περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

Παραγωγός
Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Ιταλία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 731 620 870

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030
info-hu@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel.: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infor norge@takeda.com

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε έκδοση κατάλληλη για τυφλούς ασθενείς ή ασθενείς με μειωμένη όραση και μπορεί να χορηγηθεί από τον αρμόδιο τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες ανασύστασης και έγχυσης

Το Entyvio πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) όταν ανασυσταθεί.

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν προετοιμάζετε το διάλυμα Entyvio για ενδοφλέβια έγχυση. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Ανασυστήστε το vedolizumab με 4,8 ml αποστειρωμένου νερού για ένεση, χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
2. Τοποθετήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο διαμέσου του κέντρου του πώματος και κατευθύνετε τη ροή του υγρού προς το τοίχωμα του φιαλιδίου για να αποφύγετε τον υπερβολικό αφρισμό.
3. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Μην ανακινείτε ή αναστρέψετε με δύναμη.
4. Αφήστε το φιαλίδιο καθιστό έως 20 λεπτά ώστε να μπορέσει να γίνει η ανασύσταση και να κατακαθίσει ο αφρός. Το φιαλίδιο μπορεί να περιστρέφεται και να ελέγχεται η διάλυση σε αυτό το χρονικό διάστημα. Εάν δεν έχει διαλυθεί πλήρως ύστερα από 20 λεπτά, περιμένετε άλλα 10 λεπτά για να γίνει η διάλυση.
5. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή αδιαφανές, άχρωμο έως κίτρινο ανοικτό και χωρίς ορατά σωματίδια. Ανασυσταθέν διάλυμα που έχει μη χαρακτηριστικό χρώμα ή περιέχει σωματίδια δεν πρέπει να χορηγείται.
6. Πριν αφαιρέσετε το ανασυσταθέν διάλυμα από το φιαλίδιο, αναστρέψτε το φιαλίδιο απαλά 3 φορές.
7. Αφαιρέστε 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
8. Προσθέστε τα 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio σε 250 ml στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% και αναμειξτε προσεκτικά τη σακούλα έγχυσης (τα 5 ml του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν από τη σακούλα έγχυσης πριν προσθέσετε το Entyvio). Μην προσθέτετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για 30 λεπτά.

Το Entyvio δεν περιέχει συντηρητικά. Μόλις ανασυσταθεί, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί το συντομότερο δυνατόν. Ωστόσο, εάν χρειαστεί, το διάλυμα έγχυσης μπορεί να αποθηκευτεί έως και για 24 ώρες: αυτό το διάστημα 24 ωρών το διάλυμα πρέπει να τοποθετείται σε θερμοκρασία 20-25°C έως και για 12 ώρες. Για τυχόν πρόσθετο χρόνο, η θερμοκρασία πρέπει να είναι 2-8°C. Μην καταψύχετε. Μην αποθηκεύετε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για να το επαναχρησιμοποιήσετε.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) vedolizumab, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας:

Με βάση την αναγνώριση 35 περιστατικών πνευμονίας στα οποία η χρονική και η αιτιολογική συσχέτιση με το vedolizumab δεν μπορεί να αποκλειστεί, προτείνεται να προστεθεί ο όρος πνευμονία ως ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) με συχνότητα πολύ σπάνια. Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι μία καταγεγραμμένη ΑΕ του vedolizumab, ως εκ τούτου η βιολογικά ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ vedolizumab και πνευμονίας δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Επιπροσθέτως, τουλάχιστον 23 αναφορές περιστατικών όρασης θαμπής παρείχαν πληροφορίες που υποδήλωναν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ Entyvio και όρασης θαμπής. Με υψηλή πιθανότητα, η θαμπή όραση συνδέεται με καταγεγραμμένη ΑΕ που σχετίζεται με την έγχυση. Ωστόσο, η PRAC έκρινε ότι η θαμπή όραση πρέπει να αναφέρεται ξεχωριστά ως ΑΕ στις πληροφορίες προϊόντος.

Επομένως, συνιστάται επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ και του σχετικού τμήματος του Φύλλου *Οδηγιών Χρήσης*.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (τις) vedolizumab, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) vedolizumab παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.