ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.

Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 60 mg di vedolizumab.

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG_1 prodotto a partire da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere o polvere compatta liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα).

Morbo di Crohn

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con morbo di Crohn attivo da moderato a severo che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα).

Pouchite

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con pouchite cronica attiva da moderata a severa che sono stati sottoposti a proctocolectomia e anastomosi ileo-anale con confezionamento di pouch ileale per la colite ulcerosa e che hanno manifestato una risposta inadeguata o hanno avuto una perdita di risposta alla terapia antibiotica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la supervisione di operatori sanitari specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa, del morbo di Crohn o della pouchite (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti deve essere consegnato il foglio illustrativo.

Posologia

Colite ulcerosa

Il regime posologico raccomandato di vedolizumab per via endovenosa è 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a 0, 2 e 6 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane.

Se non si osserva un beneficio terapeutico entro la 10ª settimana la terapia nei pazienti con colite ulcerosa deve essere interrotta (vedere paragrafo 5.1).

In presenza di una riduzione della risposta, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione di vedolizumab 300 mg per via endovenosa ogni 4 settimane.

Nei pazienti che rispondono al trattamento con vedolizumab, la somministrazione di corticosteroidi può essere ridotta e/o interrotta in base allo standard di cura.

Ripresa del trattamento
Se la terapia viene interrotta e vi è la necessità di riprendere il trattamento con vedolizumab per via endovenosa, si può valutare la somministrazione ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici, il periodo di interruzione del trattamento è stato esteso fino a 1 anno. A seguito di ripresa del trattamento con vedolizumab, l'efficacia è stata ripristinata senza un evidente aumento delle reazioni avverse o delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

Morbo di Crohn

Il regime posologico raccomandato di vedolizumab per via endovenosa è 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a 0, 2 e 6 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane.

I pazienti con morbo di Crohn che non rispondono alla terapia potrebbero trarre beneficio dalla somministrazione di una dose di vedolizumab per via endovenosa alla 10ª settimana (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che rispondono al trattamento, la terapia deve essere proseguita con somministrazioni ogni 8 settimane, a partire dalla 14ª settimana. Nei pazienti con morbo di Crohn, la terapia deve essere interrotta se non si osserva un beneficio terapeutico entro la 14ª settimana (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti in cui è stata osservata una riduzione della risposta potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione, fino ad arrivare a vedolizumab 300 mg per via endovenosa ogni 4 settimane.

Nei pazienti che rispondono al trattamento con vedolizumab, la somministrazione di corticosteroidi può essere ridotta e/o interrotta in base allo standard di cura.

Ripresa del trattamento
Se la terapia viene interrotta e vi è la necessità di riprendere il trattamento con vedolizumab per via endovenosa, si può valutare la somministrazione ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici, il periodo di interruzione del trattamento è stato esteso fino a 1 anno. A seguito di ripresa del trattamento con vedolizumab l'efficacia è stata ripristinata senza un evidente aumento delle reazioni avverse o delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

Pouchite

Il regime posologico raccomandato di vedolizumab per via endovenosa è 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a 0, 2 e 6 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane.

Il trattamento con vedolizumab deve essere iniziato in parallelo con una terapia antibiotica standard (per es., ciprofloxacina per quattro settimane) (vedere paragrafo 5.1).

L'interruzione del trattamento deve essere considerata se non si osservano evidenze di beneficio terapeutico entro 14 settimane di trattamento con vedolizumab.

Ritrattamento
Non sono disponibili dati sul ritrattamento nei pazienti con pouchite.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono necessari adattamenti della dose. Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato alcun effetto dovuto al fattore età (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale o epatica

Vedolizumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono quindi fornirsi raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione è solo per uso endovenoso. Prima della somministrazione endovenosa, deve essere ricostituito e ulteriormente diluito.

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione si somministra mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti. I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi infezioni in fase attiva, come tubercolosi (TB), sepsi, citomegalovirus, listeriosi e infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La somministrazione endovenosa di vedolizumab deve avvenire in strutture sanitarie adeguatamente attrezzate, in modo da consentire il trattamento di eventuali reazioni di ipersensibilità acuta, inclusa l'anafilassi. Durante la somministrazione endovenosa di vedolizumab devono essere prontamente disponibili all'uso idonee misure di monitoraggio e di supporto medico. Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione continua durante ogni infusione. Per le prime 2 infusioni, devono anche essere posti sotto osservazione per circa 2 ore dopo il completamento dell'infusione, per rilevare segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità acuta. Per tutte le infusioni successive, i pazienti devono essere posti sotto osservazione per circa 1 ora dopo il completamento dell'infusione.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione e reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state osservate reazioni correlate all'infusione (IRR, *Infusion-Related Reactions*) e reazioni di ipersensibilità, la maggior parte delle quali di intensità da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.8).

In presenza di una IRR severa, di una reazione anafilattica o di altra reazione severa, la somministrazione di Entyvio deve essere interrotta immediatamente e si deve istituire un trattamento appropriato (per es., epinefrina e antistaminici) (vedere paragrafo 4.3).

Nel caso di IRR da lieve a moderata, si può ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione e istituire un trattamento appropriato. Si potrà proseguire l'infusione una volta che la IRR, da lieve a moderata, sarà cessata. Nei pazienti con precedenti di IRR da lievi a moderate a vedolizumab, il medico deve valutare l'opportunità di somministrare un pretrattamento (per es., con antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo), prima dell'infusione successiva, per minimizzarne i rischi (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Vedolizumab è un antagonista dell'integrina selettiva per l'intestino, senza evidenze di attività immunosoppressiva sistemica (vedere paragrafo 5.1).

Il medico deve essere consapevole del potenziale aumentato rischio di infezioni opportunistiche o infezioni per le quali l'intestino rappresenta una barriera difensiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con vedolizumab non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive severe fino a quando tali infezioni siano poste sotto controllo, e il medico deve valutare l'opportunità di sospendere il trattamento nei pazienti che sviluppano un'infezione severa durante la terapia cronica con vedolizumab. Cautela va esercitata nell'impiego di vedolizumab in pazienti con un'infezione cronica severa controllata, o con precedenti di infezioni severe ricorrenti. I pazienti devono essere strettamente monitorati al fine di rilevare eventuali infezioni prima, durante e dopo il trattamento.

Vedolizumab è controindicato nei pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare il trattamento con vedolizumab, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi in base alle procedure locali. Di fronte alla diagnosi di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con vedolizumab, bisogna istituire un'appropriata terapia anti-tubercolosi in conformità con le raccomandazioni locali. Nei pazienti che ricevono una diagnosi di tubercolosi durante la terapia con vedolizumab, tale terapia deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione da tubercolosi.

Alcuni antagonisti dell'integrina e alcuni agenti immunosoppressori sistemici sono stati associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), un'infezione opportunistica rara e spesso fatale provocata dal virus di John Cunningham (JC). Legandosi all'integrina $\alpha_4\beta_7$ espressa sui linfociti intestinali *(gut-homing)*, vedolizumab esercita un effetto immunosoppressivo specifico per l'intestino. Sebbene non siano stati osservati effetti immunosoppressivi sistemici in soggetti sani, non sono noti gli effetti sulla funzionalità del sistema immunitario sistemico in pazienti con malattia infiammatoria intestinale.

Gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti in terapia con vedolizumab per rilevare qualunque nuova insorgenza o un peggioramento dei segni e sintomi neurologici e valutare, in questo caso, l'opportunità di un consulto neurologico. Se si sospetta la PML, il trattamento con vedolizumab deve essere sospeso; in caso di conferma della diagnosi, il trattamento deve essere interrotto in via permanente.

Neoplasie

Nei pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn, il rischio di neoplasie risulta aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di sviluppare neoplasie (vedere paragrafo 4.8).

Utilizzo precedente e concomitante di prodotti biologici

Non sono disponibili dati, ottenuti da studi clinici, sull'uso di vedolizumab in pazienti precedentemente trattati con natalizumab o rituximab. Cautela va esercitata nell'uso di vedolizumab in questi pazienti.

Nel caso di pazienti precedentemente esposti a natalizumab, bisogna attendere normalmente almeno 12 settimane prima di iniziare la terapia con vedolizumab, salvo diversa indicazione basata sulle condizioni cliniche del paziente.

Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di vedolizumab e di immunosoppressori biologici. Pertanto, l'uso di vedolizumab in questi pazienti non è raccomandato.

Vaccini vivi e orali

In uno studio controllato verso placebo condotto su volontari sani, una singola dose di vedolizumab da 750 mg non ha abbassato i tassi di immunità protettiva contro il virus dell'epatite B in soggetti che avevano ricevuto, per via intramuscolare, 3 dosi di vaccino contenente l'antigene di superficie ricombinante dell'epatite B. I soggetti esposti a vedolizumab, dopo aver ricevuto un vaccino orale inattivato contro il colera, hanno fatto osservare tassi di sieroconversione inferiori. L'impatto su altri vaccini orali e nasali non è noto. Prima di iniziare la terapia con vedolizumab, si raccomanda che tutti i pazienti effettuino le dovute vaccinazioni e i richiami previsti dalle attuali linee guida per l'immunizzazione. I pazienti sottoposti al trattamento con vedolizumab possono continuare a ricevere vaccini non vivi. Non vi sono dati sulla trasmissione secondaria di infezioni causate da vaccini vivi in pazienti in terapia con vedolizumab. La somministrazione del vaccino influenzale deve avvenire mediante iniezione, in linea con l'abituale prassi clinica. È possibile somministrare altri vaccini vivi in concomitanza con vedolizumab soltanto se i benefici sono chiaramente superiori ai rischi.

Induzione della remissione nel morbo di Crohn

In alcuni pazienti, l'induzione della remissione nel morbo di Crohn potrebbe richiedere fino a 14 settimane. I motivi di ciò non sono del tutto noti e sono forse correlati al meccanismo d'azione. Questo dato va tenuto in considerazione, soprattutto nei pazienti che presentano, al basale, una malattia severa attiva non precedentemente trattata con antagonisti del TNFα (vedere anche paragrafo 5.1.)

Le analisi esplorative di sottogruppi condotte negli studi clinici sul morbo di Crohn suggeriscono che la somministrazione di vedolizumab in pazienti non trattati allo stesso tempo con corticosteroidi potrebbe rivelarsi meno efficace nell'induzione della remissione nel morbo di Crohn, rispetto ai pazienti già sottoposti a trattamento con corticosteroidi (a prescindere dalla co-somministrazione di immunomodulatori, vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vedolizumab è stato studiato in pazienti adulti con colite ulcerosa e morbo di Crohn in terapia concomitante con corticosteroidi, immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotressato) e aminosalicilati. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che la co-somministrazione di tali agenti non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vedolizumab.

Nei pazienti adulti con pouchite vedolizumab è stato somministrato in concomitanza con antibiotici (vedere paragrafo 5.1). La farmacocinetica di vedolizumab nei pazienti con pouchite non è stata studiata (vedere paragrafo 5.2).

L'effetto di vedolizumab sulla farmacocinetica di medicinali comunemente somministrati in

concomitanza non è stato studiato.

Vaccinazioni

I vaccini vivi, in particolare i vaccini vivi orali, devono essere utilizzati con cautela in concomitanza con vedolizumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato per prevenire la gravidanza, da proseguire per almeno 18 settimane dopo l'ultimo trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vedolizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato.

In uno studio prospettico osservazionale su piccola scala, il tasso di difetti congeniti gravi è stato del 7,4% in 99 donne con colite ulcerosa o morbo di Crohn trattate con vedolizumab e del 5,6% in 76 donne con colite ulcerosa o morbo di Crohn trattate con altri agenti biologici (rischio relativo aggiustato (RR) 1,07; intervallo di confidenza (CI) 95%: 0,33, 3,52).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vedolizumab durante la gravidanza, a meno che i benefici non siano chiaramente superiori a qualsiasi potenziale rischio per la madre e il feto.

Allattamento

Vedolizumab è stato rilevato nel latte materno. L'effetto di vedolizumab sui lattanti allattati al seno e i suoi effetti sulla produzione di latte non sono noti. In uno studio sull'allattamento esclusivo, volto a valutare la concentrazione di vedolizumab nel latte materno di donne che allattavano affette da colite ulcerosa o morbo di Crohn attivi e in terapia con vedolizumab, la concentrazione di vedolizumab nel latte materno corrispondeva approssimativamente allo 0,4-2,2% della concentrazione sierica materna ottenuta da studi storici di vedolizumab. La dose giornaliera media stimata di vedolizumab ingerita dal lattante era di 0,02 mg/kg/die, equivalente a circa il 21% della dose giornaliera materna media corretta per peso corporeo.

L'uso di vedolizumab nelle donne che allattano deve tenere in considerazione il beneficio della terapia per la madre e i potenziali rischi per il lattante.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di vedolizumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati in studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vedolizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché un piccolo numero di pazienti ha riferito capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state infezioni (come nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, influenza e sinusite), cefalea, nausea, piressia, stanchezza, tosse, artralgia.

Sono state anche riportate reazioni correlate all'infusione (con sintomi come dispnea, broncospasmo, orticaria, rossore, eruzione cutanea e aumento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca) in pazienti trattati con vedolizumab.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel seguente elenco si basano su studi clinici e sull'esperienza successiva all'immissione in commercio e sono suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza in base alle seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione(i) avversa(e)**
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Infezione polmonare, infezione da *Clostridium difficile*, bronchite, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, sinusite, faringite, herpes zoster
	Non comune	Infezione delle vie respiratorie, candidiasi vulvovaginale, candidiasi orale
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattica, shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione annebbiata
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo, congestione nasale, tosse
	Non nota	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Comune	Ascesso anale, ragade anale, nausea, dispepsia, stipsi, distensione dell'addome, flatulenza, emorroidi, emorragia rettale*

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione(i) avversa(e)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, prurito, eczema, eritema, sudorazioni notturne, acne
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Spasmi muscolari, dolore dorsale, debolezza muscolare, stanchezza, dolore a un arto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia, reazione correlata all'infusione (astenia* e fastidio al torace*), reazione in sede di infusione (che include: dolore in sede di infusione e irritazione in sede di infusione)
	Non comune	Brividi, sensazione di freddo
*Riportato nello studio EARNEST sulla pouchite		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi controllati GEMINI 1 e 2 (colite ulcerosa e morbo di Crohn), il 4% dei pazienti trattati con vedolizumab per via endovenosa e il 3% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato una reazione avversa definita dallo sperimentatore come "reazione correlata all'infusione" (IRR) (vedere paragrafo 4.4). Nessun singolo *Preferred Term*, riferito come IRR, è stato riscontrato a un tasso superiore all'1%. La maggior parte delle IRR ha avuto un'intensità lieve o moderata e meno dell'1% ha portato all'interruzione del trattamento in studio. Le IRR osservate generalmente si sono risolte con un intervento minimo o senza alcun intervento dopo l'infusione. La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione si è manifestata nelle prime 2 ore. Dei pazienti che hanno manifestato reazioni correlate all'infusione, quelli trattati con vedolizumab per via endovenosa hanno fatto osservare un numero superiore di reazioni nelle prime due ore rispetto alle reazioni correlate all'infusione nei pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle reazioni correlate a infusione è stata non seria e si è verificata durante l'infusione o nella prima ora dopo il completamento dell'infusione.

Una reazione avversa seria catalogata come IRR è stata riferita in un paziente con morbo di Crohn durante la seconda infusione (i sintomi osservati sono stati dispnea, broncospasmo, orticaria, rossore, eruzione cutanea e aumento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca) ed è stata gestita con esito positivo mediante l'interruzione dell'infusione e il trattamento con antistaminici e idrocortisone endovenoso. Nei pazienti trattati con vedolizumab per via endovenosa alle settimane 0 e 2 e successivamente con placebo non è stato osservato alcun aumento del tasso di IRR durante la ripresa del trattamento con vedolizumab per via endovenosa dopo la perdita della risposta.

Nello studio controllato EARNEST (pouchite) con vedolizumab per via endovenosa, sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse IRR, in 3 soggetti su 51 (5,9%) nel gruppo vedolizumab e in 2 soggetti su 51 (3,9%) nel gruppo placebo. I singoli *Preferred Terms* hanno incluso ulcerazione della bocca, tumefazione, edema periferico, fastidio al torace, astenia, lesione renale acuta, patologia ostruttiva delle vie aeree e rossore. Tutti gli eventi sono stati riportati di intensità da lieve a moderata; nessuno è stato considerato grave e nessuno ha comportato l'interruzione dello studio.

Infezioni

Negli studi controllati GEMINI 1 e 2 (colite ulcerosa e morbo di Crohn) con vedolizumab per via endovenosa, il tasso di infezioni è stato di 0,85 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,70 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite e infezioni delle vie urinarie. La maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia con vedolizumab dopo la risoluzione dell'infezione.

Negli studi controllati GEMINI 1 e 2 con vedolizumab per via endovenosa, il tasso di infezioni gravi è stato di 0,07 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,06 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Nel tempo, non è stato osservato un significativo incremento del tasso di infezioni gravi.

Nello studio controllato EARNEST (pouchite) con vedolizumab per via endovenosa, solo 1 soggetto su 51 (2,0%) nel gruppo vedolizumab ha manifestato un'infezione gastroenterica grave. Il soggetto è stato ricoverato per osservazione, è guarito dall'evento e ha portato a termine lo studio.

Negli studi controllati e in aperto (colite ulcerosa e morbo di Crohn) condotti in adulti trattati con vedolizumab per via endovenosa, sono state osservate infezioni gravi, tra cui tubercolosi, sepsi (talora fatale), sepsi da Salmonella, meningite da Listeria e colite da Citomegalovirus.

Negli studi clinici con vedolizumab per via endovenosa (colite ulcerosa e morbo di Crohn), il tasso di infezioni nei pazienti trattati con vedolizumab è stato più elevato nei soggetti con Indice di Massa Corporea (IMC) pari o superiore a 30 kg/m^2 rispetto a quanto riscontrato nei pazienti con IMC inferiore a 30 kg/m^2.

Negli studi clinici con vedolizumab per via endovenosa (colite ulcerosa e morbo di Crohn), l'incidenza di infezioni serie nei pazienti trattati con vedolizumab è risultata leggermente superiore nei soggetti precedentemente sottoposti a terapia con antagonisti del TNFα rispetto ai pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα.

Neoplasie

Nel complesso, i risultati del programma di studi clinici condotti finora non suggeriscono un aumento del rischio di neoplasie associato al trattamento con vedolizumab; il numero di neoplasie è stato tuttavia esiguo e l'esposizione a lungo termine è stata limitata. Sono in corso valutazioni di sicurezza a lungo termine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 10 mg/kg (circa 2,5 volte la dose raccomandata). Negli studi clinici, non è stata osservata nessuna tossicità dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, anticorpi monoclonali;
codice ATC: L04AG05.

Meccanismo d'azione

Vedolizumab è un immunosoppressore biologico, con selettività per l'intestino. È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico all'integrina $\alpha_4\beta_7$, che è espressa in modo preferenziale sui linfociti intestinali *(gut-homing)* T helper. Legandosi ad $\alpha_4\beta_7$ su alcuni linfociti, vedolizumab inibisce l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare mucosa-addressina (MAdCAM-1, *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule*-1), ma non alla molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). MAdCAM-1 è espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino e riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo di *homing* dei linfociti T nei tessuti del tratto gastrointestinale. Vedolizumab non si lega né inibisce la funzione delle integrine $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_E\beta_7$.

L'integrina $\alpha_4\beta_7$ è espressa su un discreto sottogruppo di linfociti T helper della memoria, che di preferenza migrano nel tratto gastrointestinale (GI) provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e del morbo di Crohn, entrambe patologie infiammatorie croniche immuno-mediate del tratto GI. Vedolizumab riduce l'infiammazione gastrointestinale nei pazienti con colite ulcerosa, morbo di Crohn e pouchite. Inibendo con vedolizumab l'interazione di $\alpha_4\beta_7$ con MAdCAM-1, si previene la trasmigrazione dei linfociti intestinali T helper della memoria attraverso l'endotelio vascolare nel tessuto parenchimale nei primati non umani e si induce un aumento reversibile di 3 volte di queste cellule nel sangue periferico. Il precursore murino di vedolizumab ha ridotto l'infiammazione gastrointestinale nel tamarino edipo con colite, un modello di colite ulcerosa.

In soggetti sani, pazienti con colite ulcerosa o pazienti con morbo di Crohn, vedolizumab non aumenta i neutrofili, basofili, eosinofili, linfociti B helper e linfociti T citotossici, linfociti T helper della memoria totali, monociti o cellule *natural killer* nel sangue periferico e non si osserva leucocitosi.

Vedolizumab non ha influito sulla sorveglianza immunitaria né sull'infiammazione del sistema nervoso centrale nell'encefalomielite autoimmune sperimentale in primati non umani, un modello di sclerosi multipla. Vedolizumab non ha influito sulle risposte immunitarie all'esposizione antigenica nel derma e nei muscoli (vedere paragrafo 4.4). Al contrario, vedolizumab ha invece inibito la risposta immunitaria a un'esposizione antigenica gastrointestinale in volontari umani sani (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Durante il trattamento con vedolizumab possono formarsi degli anticorpi diretti contro vedolizumab, la maggior parte dei quali di tipo neutralizzante. La presenza di anticorpi anti-vedolizumab è associata a un aumento della *clearance* di vedolizumab e a tassi minori di remissione clinica.

Nei soggetti con anticorpi anti-vedolizumab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione dopo la somministrazione di vedolizumab.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti sull'uso di vedolizumab per via endovenosa, a dosi comprese tra 0,2 e 10 mg/kg, è stata osservata una saturazione > 95% dei recettori $\alpha_4\beta_7$ presenti su sottogruppi di linfociti circolanti, coinvolti nella sorveglianza immunitaria intestinale.

Vedolizumab non ha influenzato la circolazione di $CD4^+$ e $CD8^+$ nel sistema nervoso centrale, come dimostrato dall'assenza di una variazione del rapporto $CD4^+/CD8^+$ nel liquido cerebrospinale, prima e dopo somministrazione di vedolizumab in volontari umani sani. Questi dati, che non hanno mostrato effetti sulla sorveglianza immunitaria del sistema nervoso centrale, sono in linea con le indagini condotte nei primati non umani.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab per via endovenosa nel trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa (punteggio Mayo compreso tra 6 e 12, con sotto-punteggio endoscopico ≥ 2) sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato l'*endpoint* di efficacia alla 6ª settimana e alla 52ª settimana (GEMINI 1). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o l'antagonista del TNFα infliximab (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati, corticosteroidi e/o immunomodulatori.

Per la valutazione degli *endpoint* alla 6ª settimana, 374 pazienti sono stati randomizzati in modalità doppio cieco (3:2) per ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana. L'*endpoint* primario è stato la percentuale di pazienti con una risposta clinica alla 6ª settimana (definita come riduzione del punteggio Mayo totale pari a ≥ 3 punti e al ≥ 30% dal valore basale, associata a una riduzione del sotto-punteggio relativo all'emorragia rettale pari a ≥ 1 punto, oppure un sotto-punteggio totale relativo all'emorragia rettale di ≤ 1 punto). La tabella 2 illustra i risultati relativi agli *endpoint* primari e secondari valutati.

Tabella 2. Risultati di efficacia alla 6ª settimana dello studio GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 149	Vedolizumab e.v. n = 225
Risposta clinica	26%	47%*
Remissione clinica[§]	5%	17%[†]
Guarigione mucosale[¶]	25%	41%[‡]

*p < 0,0001
[†]p ≤ 0,001
[‡]p < 0,05
[§]Remissione clinica: punteggio Mayo completo ≤ 2 punti e nessun sotto-punteggio individuale > 1 punto
[¶]Guarigione mucosale: sotto-punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 punto

L'effetto benefico di vedolizumab sulla risposta clinica, la remissione e la guarigione mucosale è stato osservato sia in pazienti non esposti in precedenza a un antagonista del TNFα, sia in quelli che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα.

Nello studio GEMINI 1, 2 coorti di pazienti hanno ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana: nella coorte 1, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella coorte 2, i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla 52ª settimana, 373 pazienti dalla coorte 1 e 2, che erano stati trattati con vedolizumab e avevano ottenuto una risposta clinica alla 6ª settimana, sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere uno dei seguenti regimi, iniziando dalla 6ª settimana: vedolizumab 300 mg ogni 8 settimane, vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane, oppure placebo ogni 4 settimane. Cominciando dalla 6ª settimana, i pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica e stavano ricevendo corticosteroidi, dovevano iniziare un regime di riduzione del dosaggio dei corticosteroidi. La percentuale di pazienti in remissione clinica alla 52ª settimana ha rappresentato l'*endpoint* primario. La tabella 3 illustra i risultati relativi agli endpoint primari e secondari valutati.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla 52ª settimana dello studio GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 126*	Vedolizumab e.v. ogni 8 settimane n = 122	Vedolizumab e.v. ogni 4 settimane n = 125
Remissione clinica	16%	42%†	45%†
Risposta clinica duratura¶	24%	57%†	52%†
Guarigione mucosale	20%	52%†	56%†
Remissione clinica duratura#	9%	20%§	24%‡
Remissione clinica senza corticosteroidi♠	14%	31%§	45%†

*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla 6ª settimana alla 52ª settimana.
†$p < 0,0001$
‡$p < 0,001$
§$p < 0,05$
¶Risposta clinica duratura: Risposta clinica alla 6ª e alla 52ª settimana
#Remissione clinica duratura: Remissione clinica alla 6ª e alla 52ª settimana
♠Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale, che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla 6ª settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52ª settimana. Il numero di pazienti era n = 72 per il placebo, n = 70 per vedolizumab ogni 8 settimane e n = 73 per vedolizumab ogni 4 settimane

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Circa un terzo dei pazienti non aveva risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα. Tra questi pazienti, il 37% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 8 settimane, il 35% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 4 settimane e il 5% di quelli in terapia con placebo ha conseguito una remissione clinica alla 52ª settimana. Miglioramenti nella risposta clinica duratura (47%, 43% e 16%), guarigione mucosale (42%, 48%, 8%), remissione clinica duratura (21%, 13%, 3%) e remissione in assenza di corticosteroidi (23%, 32%, 4%) sono stati osservati nella popolazione di pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista di TNFα e trattati, rispettivamente, con vedolizumab ogni 8 settimane, vedolizumab ogni 4 settimane e placebo.

I pazienti in cui si è osservata risposta alla 6ª settimana sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni 4 settimane. Una risposta clinica basata sui punteggi Mayo parziali è stata conseguita alla 10ª settimana e alla 14ª settimana da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente 32% e 39%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 15% e 21%).

I pazienti che sono andati incontro a perdita della risposta a vedolizumab nel corso della terapia ogni 8 settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, una remissione clinica è stata raggiunta nel 25% dei soggetti alla 28ª settimana e alla 52ª settimana.

I pazienti che hanno conseguito una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª e che successivamente sono stati randomizzati a ricevere placebo (da 6 a-52 settimane) con perdita della risposta alla terapia hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 45% dei soggetti entro 28 settimane e nel 36% entro 52 settimane.

Nell'estensione dello studio in aperto, i benefici del trattamento con vedolizumab, valutati in base a punteggio Mayo parziale, remissione clinica e risposta clinica sono risultati osservabili per un periodo fino a 196 settimane.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQOL, *Health-Related Quality Of Life*) è stata valutata mediante il questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ), uno strumento specifico per questo tipo di malattie, e i questionari SF-36 e EQ-5D, che sono strumenti di misurazione di carattere generico. Le analisi esplorative hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi, in entrambi i gruppi trattati con vedolizumab; i miglioramenti

sono risultati significativamente superiori rispetto al gruppo placebo alla 6ª settimana e alla 52ª settimana, nei punteggi della scala analogica visiva EQ-5D ed EQ-5D VAS, in tutte le sottoscale del questionario IBDQ (sintomi intestinali, funzionalità sistemica, funzionalità emotiva e funzionalità sociale) ed in tutte le sottoscale del questionario SF-36, incluse le componenti mentale e fisica *(Physical Component Summary –PCS-* e *Mental Component Summary –MCS)*.

Morbo di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab per via endovenosa per il trattamento di pazienti adulti con morbo di Crohn attivo da moderato a severo (punteggio dell'Indice di Attività del Morbo di Crohn -*Crohn's Disease Activity Index-,* CDAI, compreso tra 220 e 450) sono state valutate in 2 studi (GEMINI 2 e 3). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o antagonisti del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione orale di dosi stabilizzate di corticosteroidi, immunomodulatori e antibiotici.

Lo studio GEMINI 2 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, volto a valutare *endpoint* di efficacia alla 6ª settimana e alla 52ª settimana. I pazienti (n = 368) sono stati randomizzati in doppio cieco (3:2) a ricevere 2 dosi di vedolizumab 300 mg o placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana. I 2 *endpoint* primari sono stati la percentuale di pazienti in remissione clinica (definita dal punteggio CDAI ≤ 150 punti) alla 6ª settimana e la percentuale di pazienti con una risposta clinica incrementata (definita come riduzione ≥ 100 punti del punteggio CDAI dal valore basale), alla 6ª settimana (vedere tabella 4).

Lo studio GEMINI 2 ha incluso 2 coorti di pazienti che hanno ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª: nella coorte 1 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella coorte 2 i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla 52ª settimana, 461 pazienti dalle coorti 1 e 2 che erano stati trattati con vedolizumab e avevano mostrato risposta clinica (definita come riduzione ≥ 70 punti del punteggio CDAI dal valore basale), alla 6ª settimana sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere uno dei seguenti trattamenti, iniziando dalla 6ª settimana: vedolizumab 300 mg ogni 8 settimane, vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane, oppure placebo ogni 4 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica alla 6ª settimana dovevano iniziare una riduzione del dosaggio di corticosteroidi. L'*endpoint* primario era costituito dalla percentuale di pazienti in remissione clinica alla 52ª settimana (vedere tabella 5).

Lo studio GEMINI 3 è stato un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia alla 6ª settimana e alla 10ª settimana nel sottogruppo di pazienti risultato *non responder* ad almeno 1 precedente terapia convenzionale e a terapia con un antagonista del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari), nonché nella popolazione complessiva, che ha incluso anche i pazienti risultati *non responder* ad almeno 1 precedente terapia convenzionale e che risultavano essere *naïve* alla terapia con antagonista del TNFα. I pazienti (n = 416), tra i quali il 75% circa non aveva risposto a precedente terapia con un antagonista del TNFα, sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1) per ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alle settimane 0, 2ª e 6ª. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione clinica alla 6ª settimana nella sottopopolazione *non responder* a precedente terapia con antagonista del TNFα. Come illustrato nella tabella 4, le analisi esplorative evidenziano il raggiungimento di risultati clinicamente significativi, sebbene l'*endpoint* primario non sia stato raggiunto.

Tabella 4. Risultati di efficacia degli studi GEMINI 2 e 3, alla 6ª settimana e alla 10ª settimana

Endpoint dello studio	Placebo	Vedolizumab e.v.
Studio GEMINI 2		
Remissione clinica, 6ª settimana		
Complessiva	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Risposta clinica incrementata, 6ª settimana		
	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Complessiva		
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Variazione dei livelli sierici di PCR, dal valore basale alla 6ª settimana, mediana (mcg/mL)		
Complessiva‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studio GEMINI 3		
Remissione clinica, 6ª settimana		
Complessiva‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remissione clinica, 10ª settimana		
Complessiva	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remissione clinica sostenuta#,¶		
Complessiva	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Risposta clinica incrementata, 6ª settimana		
Complessiva^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNF^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†Non statisticamente significativo.

‡*Endpoint* secondario, da ritenersi esplorativo, mediante una procedura di analisi statistica predefinita

§Non statisticamente significativo, gli altri *endpoint* non sono stati pertanto sottoposti ad analisi statistiche

¶n = 157 per placebo e n = 158 per vedolizumab

#Remissione clinica sostenuta: remissione clinica alla 6ª e 10ª settimana

^*Endpoint* esplorativo

Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio GEMINI 2 alla 52a settimana

	Placebo n = 153*	Vedolizumab e.v. ogni 8 settimane n = 154	Vedolizumab e.v. ogni 4 settimane n = 154
Remissione clinica	22%	39%†	36%‡
Risposta clinica incrementata	30%	44%‡	45%‡
Remissione clinica senza corticosteroidi§	16%	32%‡	29%‡
Remissione clinica duratura¶	14%	21%	16%

*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana e che sono stati randomizzati per ricevere placebo dalla 6ª alla 52ª settimana.

†$p < 0,001$

‡$p < 0,05$

§Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale, che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla 6ª settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52ª settimana. Il numero di pazienti era n = 82 per il placebo, n = 82 per vedolizumab ogni 8 settimane e n = 80 per vedolizumab ogni 4 settimane

¶Remissione clinica duratura: remissione clinica ≥ 80% delle visite dello studio, inclusa la visita finale (52ª settimana)

Le analisi esplorative hanno valutato gli effetti della terapia concomitante con corticosteroidi e immunomodulatori sull'induzione della remissione di malattia con vedolizumab. La terapia di combinazione, soprattutto con corticosteroidi, è risultata più efficace nell'induzione della remissione di morbo di Crohn rispetto al solo vedolizumab o alla terapia concomitante con immunomodulatori, che hanno mostrato un'inferiore differenza rispetto al placebo nel tasso di remissione. Il tasso di remissione clinica rilevato nello studio GEMINI 2 alla 6ª settimana è risultato del 10% (differenza rispetto al placebo: 2%, Intervallo di Confidenza, IC, 95%: -6, 10) nella somministrazione senza corticosteroidi, rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 14%, IC 95%: -1, 29) nella co-somministrazione con corticosteroidi. Nello studio GEMINI 3, alla 6ª e 10ª settimana, i tassi di remissione clinica sono risultati, rispettivamente, del 18% (differenza rispetto al placebo: 3%, IC 95%: -7; 13) e del 22% (differenza rispetto al placebo: 8%, IC 95%: -3; 19) nella somministrazione senza corticosteroidi, rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 11%, IC 95%: 2; 20) e al 35% (differenza rispetto al placebo: 23%, IC 95%: 12;33), rispettivamente, nella co-somministrazione con corticosteroidi. Questi effetti sono stati osservati a prescindere dalla co-somministrazione di immunomodulatori.

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Nello studio GEMINI 2, la metà circa dei pazienti non aveva risposto a precedente terapia con un antagonista del TNFα. Tra questi pazienti, il 28% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 8 settimane, il 27% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 4 settimane e il 13% di quelli in terapia con placebo, ha conseguito una remissione clinica alla 52ª settimana. Un aumento della risposta clinica è stato conseguito, rispettivamente, nel 29%, 38% e 21% e una remissione clinica senza corticosteroidi è stata conseguita, rispettivamente, nel 24%, 16% e 0% dei casi.

Nello studio GEMINI 2, i pazienti che non avevano mostrato risposta alla 6ª settimana, sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni 4 settimane. Un aumento della risposta clinica è stato osservato alla 10ª settimana e alla 14ª settimana da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente, 16% e 22%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente, 7% e 12%). A questi tempi di valutazione, non sono emerse differenze clinicamente significative in termini di remissione clinica tra i gruppi di trattamento. Le analisi della remissione clinica alla 52ª settimana, in pazienti che erano risultati *non responder* alla 6ª settimana, ma che hanno conseguito una risposta alla 10ª settimana o alla 14ª settimana, indicano che i pazienti con morbo di Crohn *non responder* potrebbero trarre beneficio da una dose di vedolizumab somministrata alla 10ª settimana.

Nello studio GEMINI 2, i pazienti con perdita di risposta a vedolizumab durante terapia ogni 8 settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto ricevendo vedolizumab ogni

4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 23% dei soggetti alla 28ª settimana e nel 32% alla 52ª settimana.

I pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª e che erano stati successivamente randomizzati a ricevere placebo (per 6-52 settimane) con perdita di risposta alla terapia, hanno partecipato all'estensione dello studio in aperto ricevendo vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 46% dei soggetti entro 28 settimane e nel 41% entro 52 settimane.

In questa estensione dello studio, in aperto, la remissione clinica e la risposta clinica sono state osservate nei pazienti fino a 196 settimane.

Nello studio GEMINI 2, le analisi esplorative hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi nei gruppi trattati con vedolizumab ogni 4 settimane e ogni 8 settimane e i miglioramenti rispetto al basale valutati alla 52ª settimana sono stati significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo, nei punteggi della scala analogica visiva di EQ-5D ed EQ-5D VAS, nel punteggio IBDQ totale e nelle sottoscale del questionario IBDQ relative ai sintomi intestinali e alla funzionalità sistemica.

Pouchite

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab per via endovenosa per il trattamento di pazienti adulti con pouchite cronica sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato l'efficacia alla 14ª settimana e alla 34ª settimana (EARNEST). I pazienti arruolati erano stati sottoposti a proctocolectomia e anastomosi ileo-anale con confezionamento di pouch ileale (IPAA, *Ileal Pouch Anal Anastomosis*) per la colite ulcerosa almeno un anno prima della randomizzazione e avevano sviluppato pouchite cronica attiva (definita come antibiotico dipendente ricorrente o antibiotico-refrattaria), con un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia Pouchite modificato (mPDAI, *modified Pouchitis Disease Activity Index*) ≥ 5 e un sotto-punteggio endoscopico ≥ 2 al basale. Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia antibiotica concomitante con ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno dall'inizio del trattamento fino alla 4ª settimana. Durante lo studio i pazienti hanno ricevuto ulteriori cicli di antibiotici al bisogno, anche nei casi di recrudescenza della pouchite.

I pazienti (n=102) sono stati randomizzati (1:1) a ricevere vedolizumab 300 mg per via endovenosa o placebo per via endovenosa a 0, 2 e 6 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane fino alla 30ª settimana. L'*endpoint* primario era la remissione clinica (definita da un punteggio mPDAI < 5 e da una riduzione del punteggio totale mPDAI ≥ 2 punti rispetto al valore basale) alla 14ª settimana. Nella Tabella 6 sono indicati i risultati in termini di *endpoint* primario ed *endpoint* secondari alla 14ª settimana, mentre la Tabella 7 mostra i risultati in termini di *endpoint* secondari alla 34ª settimana.

Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio EARNEST alla 14ª settimana

Endpoint	Placebo n = 51	Vedolizumab e.v. n = 51	Differenze Vedolizumab-Placebo (95% CI) [punti percentuali]
Remissione clinica*	9,8%	31,4%†	21,6 (4,9; 37,5)
Remissione PDAI‡	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Risposta clinica§	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

*La remissione clinica è definita da un punteggio mPDAI < 5 e da una riduzione del punteggio totale mPDAI ≥ 2 punti rispetto al valore basale
†$p < 0,05$
‡La remissione PDAI è definita da un punteggio PDAI < 7 e da una riduzione del punteggio PDAI di ≥ 3 punti rispetto al valore basale
§La risposta clinica è definita da una riduzione del punteggio mPDAI di ≥ 2 punti rispetto al valore basale

Tabella 7. Risultati di efficacia dello studio EARNEST alla 34ª settimana

Endpoint	Placebo n = 51	Vedolizumab e.v. n = 51	Differenze Vedolizumab-Placebo (95% CI) [punti percentuali]
Remissione clinica*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remissione PDAI‡	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Risposta clinica§	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*La remissione clinica è definita da un punteggio mPDAI < 5 e da una riduzione del punteggio mPDAI totale di ≥ 2 punti rispetto al valore basale
‡La remissione PDAI è definita da un punteggio PDAI < 7 e da una riduzione del punteggio PDAI di ≥ 3 punti rispetto al valore basale
§La risposta clinica è definita da una riduzione del punteggio mPDAI di ≥ 2 punti rispetto al valore basale

Circa due terzi dei pazienti avevano ricevuto in precedenza (per colite ulcerosa o pouchite) una terapia con antagonisti del TNFα (33 nel gruppo di trattamento con vedolizumab e 31 nel gruppo placebo). Tra questi pazienti, il 33,3% nel gruppo vedolizumab ha raggiunto la remissione clinica alla 14ª settimana rispetto al 9,7% nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con vedolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per colite ulcerosa, morbo di Crohn e pouchite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di vedolizumab a dose singola e a dosi ripetute è stata studiata in soggetti sani e in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn attivi, da moderati a severi. La farmacocinetica di vedolizumab nei pazienti con pouchite non è stata studiata, ma è atteso che sia simile a quella osservata nei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn attivi da moderati a severi.

Nei pazienti trattati con 300 mg di vedolizumab mediante infusione endovenosa da 30 minuti alle settimane 0 e 2ª, le concentrazioni sieriche medie alla 6ª settimana sono state pari a 27,9 mcg/mL (Deviazione Standard, SD ± 15,51) nella colite ulcerosa e pari a 26,8 mcg/mL (SD ± 17,45) nel morbo di Crohn. Negli studi condotti con vedolizumab per via endovenosa, a partire dalla 6ª settimana i pazienti hanno ricevuto 300 mg di vedolizumab per via endovenosa ogni 8 o 4 settimane. Nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 11,2 mcg/mL (SD ± 7,24) e a 38,3 mcg/mL (SD ± 24,43). Nei pazienti con morbo di Crohn, le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 13,0 mcg/mL (SD ± 9,08) e a 34,8 mcg/mL (SD ± 22,55).

Distribuzione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che il volume di distribuzione di vedolizumab è di circa 5 litri. Il legame di vedolizumab con le proteine plasmatiche non è stato valutato. Vedolizumab è un anticorpo monoclonale terapeutico e non si prevede che si leghi alle proteine plasmatiche.

Vedolizumab non attraversa la barriera ematoencefalica dopo somministrazione endovenosa. Vedolizumab 450 mg somministrato per via endovenosa non è stato rilevato nel liquido cerebrospinale di soggetti sani.

Eliminazione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, basate su dati relativi all'uso endovenoso e sottocutaneo, indicano che la *clearance* di vedolizumab è pari a circa 0,162 L/die (tramite una via di eliminazione

lineare) e che l'emivita sierica è di 26 giorni. L'esatta via di eliminazione di vedolizumab non è nota. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che, mentre bassi livelli di albumina, peso corporeo elevato e precedente trattamento con farmaci anti-TNF potrebbero aumentare la *clearance* di vedolizumab, la dimensione dell'effetto di tali fattori non è ritenuta clinicamente rilevante.

Linearità

A concentrazioni sieriche superiori a 1 mcg/mL vedolizumab ha fatto osservare una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Secondo le analisi di farmacocinetica di popolazione l'età non influisce sulla clearance di vedolizumab in pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn. Non è atteso che l'età influisca sulla clearance di vedolizumab nei pazienti con pouchite. Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti di un'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di vedolizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sull'animale con vedolizumab per valutarne il potenziale cancerogeno, poiché non esistono modelli farmacologicamente responsivi agli anticorpi monoclonali. Nelle specie farmacologicamente responsive (scimmie *cynomolgus*), in studi tossicologici della durata di 13 e 26 settimane, non sono emerse evidenze di iperplasia cellulare o immunomodulazione sistemica che potrebbero essere potenzialmente associate a oncogenesi. Inoltre, *in vitro,* non sono stati rilevati effetti di vedolizumab sul tasso di proliferazione, né sulla citotossicità di una linea di cellule tumorali umane che esprime l'integrina $\alpha_4\beta_7$.

Non sono stati eseguiti specifici studi sulla fertilità negli animali con vedolizumab. Dallo studio di tossicità a dosi ripetute condotto in scimmie *cynomolgus*, non è possibile trarre conclusioni definitive a carico degli organi riproduttivi maschili. In considerazione dell'assenza di legame tra vedolizumab e il tessuto riproduttivo maschile nelle scimmie e nell'uomo e della conservata fertilità maschile, osservata nei topi privati dell'integrina β7, non ci si aspetta un effetto di vedolizumab sulla fertilità maschile.

La somministrazione di vedolizumab a scimmie *cynomolgus* gravide, durante la maggior parte del periodo gestazionale, non ha fatto emergere evidenze di effetti di tipo teratogeno, né sullo sviluppo prenatale o postnatale, in neonati fino a 6 mesi di età. Bassi livelli (< 300 mcg/L) di vedolizumab sono stati rilevati il 28 °giorno successivo al parto nel latte di 3 delle 11 scimmie *cynomolgus,* trattate con 100 mg/kg di vedolizumab ogni 2 settimane e non è stato rilevato vedolizumab negli animali trattati con 10 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato
L-arginina cloridrato
Saccarosio
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

La stabilità durante l'uso della soluzione ricostituita nel flaconcino è stata dimostrata per 8 ore a 2 °C-8 °C. La stabilità durante l'uso della soluzione diluita in soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) nella sacca per infusione è stata dimostrata per 12 ore a 20 °C-25 °C o per 24 ore a 2 °C-8 °C.

La stabilità complessiva durante l'uso di vedolizumab nel flaconcino e nella sacca per infusione con soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) è di un totale di 12 ore a 20 °C-25 °C o 24 ore a 2 °C-8 °C.
Il periodo di 24 ore può includere fino a 8 ore a 2 °C-8 °C per la soluzione ricostituita nel flaconcino e fino a 12 ore a 20 °C-25 °C per la soluzione diluita nella sacca per infusione, a condizione che la sacca per infusione sia conservata in frigorifero (2 °C-8 °C) per la restante parte del periodo di 24 ore.

Non congelare la soluzione ricostituita nel flaconcino o la soluzione diluita nella sacca per infusione.

	Condizioni di conservazione	
	Frigorifero (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Soluzione ricostituita nel flaconcino	8 ore	Non conservare[1]
Soluzione diluita in soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%)	24 ore[2,3]	12 ore[2]

[1] Sono consentiti fino a 30 minuti per la ricostituzione
[2] Questo periodo di tempo presuppone che la soluzione ricostituita venga immediatamente diluita con la soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e conservata esclusivamente nella sacca per infusione. Il tempo di permanenza della soluzione ricostituita all'interno del flaconcino deve essere sottratto dal tempo di permanenza ammesso per la soluzione all'interno della sacca per infusione.
[3] Questo periodo di tempo può comprendere fino a 12 ore a 20 °C-25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconcino di vetro di tipo 1 (20 mL), dotato di tappo in gomma e ghiera in alluminio protetta da un cappuccio in plastica.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

<u>Istruzioni per la ricostituzione e l'infusione</u>

1. Utilizzare una tecnica asettica per preparare Entyvio soluzione per infusione endovenosa.
2. Togliere il cappuccio a strappo (flip-off) dal flaconcino e pulire con un tamponcino imbevuto di alcol. Ricostituire vedolizumab con 4,8 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), utilizzando una siringa con un ago calibro 21-25 G.

3. Inserire l’ago nel flaconcino attraverso il centro del tappo e dirigere il flusso del liquido verso la parete del flaconcino, per evitare un’eccessiva formazione di schiuma.
4. Far ruotare delicatamente il flaconcino per almeno 15 secondi. Non agitare in modo vigoroso, né capovolgere.
5. Lasciare riposare il flaconcino per 20 minuti a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), per consentire la ricostituzione e lo smaltimento dell’eventuale schiuma; in questo intervallo di tempo il flaconcino può essere fatto roteare e ispezionato per verificare la dissoluzione. Se, dopo 20 minuti, la dissoluzione non risultasse completa, proseguire per altri 10 minuti.
6. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della diluizione, per escludere la presenza di sostanza particellata e segni di alterazione del colore. La soluzione deve apparire trasparente o opalescente, da incolore a giallina e priva di particolato visibile. Se la soluzione ricostituita ha un colore inusuale o contiene del particolato non deve essere somministrata.
7. A dissoluzione avvenuta, capovolgere delicatamente il flaconcino 3 volte.
8. Prelevare immediatamente 5 mL (300 mg) di Entyvio ricostituito, utilizzando una siringa con ago di calibro 21-25 G.
9. Aggiungere i 5 mL (300 mg) di Entyvio ricostituito a 250 mL di soluzione per iniezione sterile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e miscelare delicatamente la sacca per infusione (non devono essere prelevati 5 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca per infusione prima dell’aggiunta di Entyvio). Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione preparata o al set per infusione endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione nell’arco di 30 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Una volta ricostituita, la soluzione per infusione deve essere utilizzata il prima possibile.

Non conservare parti inutilizzate della soluzione ricostituita o della soluzione per infusione per un successivo riutilizzo.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014
Data del rinnovo più recente: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 108 mg di vedolizumab in 0,68 mL.

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 108 mg di vedolizumab in 0,68 mL.

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG_1 prodotto a partire da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione da incolore a gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα).

Morbo di Crohn

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con morbo di Crohn attivo da moderato a severo che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e continuato sotto la supervisione di operatori sanitari specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa o del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti deve essere consegnato il foglio illustrativo.

Posologia

Colite ulcerosa e morbo di Crohn

Il regime posologico raccomandato per vedolizumab per via sottocutanea come terapia di mantenimento, a seguito di almeno 2 infusioni endovenose, è di 108 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. La prima dose sottocutanea deve essere somministrata al posto della dose endovenosa successiva prevista e, successivamente, ogni 2 settimane.
Per il regime posologico di vedolizumab per via endovenosa, vedere il paragrafo 4.2 dell'RCP di Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire se i pazienti che sperimentano una riduzione della risposta durante la terapia di mantenimento con vedolizumab per via sottocutanea potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione.

Non sono disponibili dati sulla transizione dei pazienti da vedolizumab per via sottocutanea a vedolizumab per via endovenosa durante la terapia di mantenimento.

Nei pazienti che rispondono al trattamento con vedolizumab, la somministrazione di corticosteroidi può essere ridotta e/o interrotta in base allo standard di cura.

Ripresa del trattamento e dose(i) dimenticata(e)
Se la terapia con vedolizumab per via sottocutanea viene interrotta oppure se il paziente dimentica una o più dosi programmate di vedolizumab per via sottocutanea, occorre raccomandare al paziente di procedere all'iniezione della dose sottocutanea successiva il prima possibile e, successivamente, ogni 2 settimane. Negli studi clinici, il periodo di interruzione del trattamento è stato esteso fino a 46 settimane senza un evidente aumento delle reazioni avverse o delle reazioni in sede di iniezione a seguito di ripresa del trattamento con vedolizumab per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono necessari adattamenti della dose. Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato alcun effetto dovuto al fattore età (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale o epatica

Vedolizumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono quindi fornirsi raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Entyvio soluzione iniettabile (in siringa preriempita o penna preriempita) è una soluzione solo per uso sottocutaneo.

Dopo adeguata formazione sulla corretta tecnica di iniezione sottocutanea, il paziente o il caregiver potrà procedere all'iniezione sottocutanea di vedolizumab se il medico lo riterrà opportuno. Le istruzioni complete sulla somministrazione utilizzando la siringa preriempita o la penna preriempita sono disponibili nel rispettivo foglio illustrativo.

Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e per le precauzioni speciali per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi infezioni in fase attiva, come tubercolosi (TB), sepsi, citomegalovirus, listeriosi e infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state osservate reazioni di ipersensibilità, la maggior parte delle quali di intensità da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.8).

In presenza di reazione anafilattica o di altra reazione severa, la somministrazione di vedolizumab deve essere interrotta immediatamente e si deve istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.3).

Infezioni

Vedolizumab è un antagonista dell'integrina selettiva per l'intestino, senza evidenze di attività immunosoppressiva sistemica (vedere paragrafo 5.1).

Il medico deve essere consapevole del potenziale aumentato rischio di infezioni opportunistiche o infezioni per le quali l'intestino rappresenta una barriera difensiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive severe fino a quando tali infezioni siano poste sotto controllo, e il medico deve valutare l'opportunità di sospendere il trattamento nei pazienti che sviluppano un'infezione severa durante la terapia cronica con vedolizumab. Cautela va esercitata nell'impiego di vedolizumab in pazienti con un'infezione cronica severa controllata, o con precedenti di infezioni severe ricorrenti. I pazienti devono essere strettamente monitorati al fine di rilevare eventuali infezioni prima, durante e dopo il trattamento.

Vedolizumab è controindicato nei pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare il trattamento con vedolizumab, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi in base alle procedure locali. Di fronte alla diagnosi di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con vedolizumab, bisogna istituire un'appropriata terapia anti-tubercolosi in conformità con le raccomandazioni locali. Nei pazienti che ricevono una diagnosi di tubercolosi durante la terapia con vedolizumab, tale terapia deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione da tubercolosi.

Alcuni antagonisti dell'integrina e alcuni agenti immunosoppressori sistemici sono stati associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), un'infezione opportunistica rara e spesso fatale provocata dal virus di John Cunningham (JC). Legandosi all'integrina $\alpha_4\beta_7$ espressa sui linfociti intestinali *(gut-homing)*, vedolizumab esercita un effetto immunosoppressivo specifico per l'intestino. Sebbene non siano stati osservati effetti immunosoppressivi sistemici in soggetti sani, non sono noti gli effetti sulla funzionalità del sistema immunitario sistemico in pazienti con malattia infiammatoria intestinale.

Gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti in terapia con vedolizumab per rilevare qualunque nuova insorgenza o un peggioramento dei segni e sintomi neurologici e valutare, in questo caso,

l'opportunità di un consulto neurologico. Se si sospetta la PML, il trattamento con vedolizumab deve essere sospeso; in caso di conferma della diagnosi, il trattamento deve essere interrotto in via permanente.

Neoplasie

Nei pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn, il rischio di neoplasie risulta aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di sviluppare neoplasie (vedere paragrafo 4.8).

Utilizzo precedente e concomitante di prodotti biologici

Non sono disponibili dati, ottenuti da studi clinici, sull'uso di vedolizumab in pazienti precedentemente trattati con natalizumab o rituximab. Cautela va esercitata nell'uso di vedolizumab in questi pazienti.
Nel caso di pazienti precedentemente esposti a natalizumab, bisogna attendere normalmente almeno 12 settimane prima di iniziare la terapia con vedolizumab, salvo diversa indicazione basata sulle condizioni cliniche del paziente.
Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di vedolizumab e di immunosoppressori biologici. Pertanto l'uso di vedolizumab in questi pazienti non è raccomandato.

Vaccini vivi e orali

In uno studio controllato verso placebo condotto su volontari sani, una singola dose di vedolizumab da 750 mg non ha abbassato i tassi di immunità protettiva contro il virus dell'epatite B in soggetti che avevano ricevuto, per via intramuscolare, 3 dosi di vaccino contenente l'antigene di superficie ricombinante dell'epatite B. I soggetti esposti a vedolizumab, dopo aver ricevuto un vaccino orale inattivato contro il colera, hanno fatto osservare tassi di sieroconversione inferiori. L'impatto su altri vaccini orali e nasali non è noto. Prima di iniziare la terapia con vedolizumab, si raccomanda che tutti i pazienti effettuino le dovute vaccinazioni e i richiami previsti dalle attuali linee guida per l'immunizzazione. I pazienti sottoposti al trattamento con vedolizumab possono continuare a ricevere vaccini non vivi. Non vi sono dati sulla trasmissione secondaria di infezioni causate da vaccini vivi in pazienti in terapia con vedolizumab. La somministrazione del vaccino influenzale deve avvenire mediante iniezione, in linea con l'abituale prassi clinica. È possibile somministrare altri vaccini vivi in concomitanza con vedolizumab soltanto se i benefici sono chiaramente superiori ai rischi.

Induzione della remissione nella morbo di Crohn

In alcuni pazienti, l'induzione della remissione nel morbo di Crohn potrebbe richiedere fino a 14 settimane. I motivi di ciò non sono del tutto noti e sono forse correlati al meccanismo d'azione. Questo dato va tenuto in considerazione, soprattutto nei pazienti che presentano, al basale, una malattia severa attiva non precedentemente trattata con antagonisti del TNFα (vedere anche paragrafo 5.1).

Le analisi esplorative di sottogruppi condotte negli studi clinici sul morbo di Crohn suggeriscono che la somministrazione di vedolizumab in pazienti non trattati allo stesso tempo con corticosteroidi potrebbe rivelarsi meno efficace per l'induzione della remissione nel morbo di Crohn, rispetto ai pazienti già sottoposti a trattamento con corticosteroidi (a prescindere dalla co-somministrazione di immunomodulatori, vedere paragrafo 5.1).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vedolizumab è stato studiato in pazienti adulti con colite ulcerosa e morbo di Crohn in terapia concomitante con corticosteroidi, immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotressato) e aminosalicilati. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che la co-somministrazione di tali agenti non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vedolizumab. L'effetto di vedolizumab sulla farmacocinetica di medicinali comunemente somministrati in concomitanza, non è stato studiato.

Vaccinazioni

I vaccini vivi, in particolare i vaccini vivi orali, devono essere utilizzati con cautela in concomitanza con vedolizumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo di contraccezione adeguato per prevenire la gravidanza, da proseguire per almeno 18 settimane dopo l'ultimo trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vedolizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato.

In uno studio prospettico osservazionale su piccola scala, il tasso di difetti congeniti gravi è stato del 7,4% in 99 donne con colite ulcerosa o morbo di Crohn trattate con vedolizumab e del 5,6% in 76 donne con colite ulcerosa o morbo di Crohn trattate con altri agenti biologici (rischio relativo aggiustato (RR) 1,07; intervallo di confidenza (CI) 95%: 0,33, 3,52).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vedolizumab durante la gravidanza, a meno che i benefici non siano chiaramente superiori a qualsiasi potenziale rischio per la madre e il feto.

Allattamento

Vedolizumab è stato rilevato nel latte materno. L'effetto di vedolizumab sui lattanti allattati al seno e i suoi effetti sulla produzione di latte non sono noti. In uno studio sull'allattamento esclusivo, volto a valutare la concentrazione di vedolizumab nel latte materno di donne che allattavano affette da colite ulcerosa o morbo di Crohn attivi e in terapia con vedolizumab, la concentrazione di vedolizumab nel latte materno corrispondeva approssimativamente allo 0,4-2,2% della concentrazione sierica materna ottenuta da studi storici di vedolizumab. La dose giornaliera media stimata di vedolizumab ingerita dal lattante era di 0,02 mg/kg/die, equivalente a circa il 21% della dose giornaliera materna media corretta per peso corporeo.

L'uso di vedolizumab nelle donne che allattano deve tenere in considerazione il beneficio della terapia per la madre e i potenziali rischi per il lattante.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di vedolizumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati in studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vedolizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché un piccolo numero di pazienti ha riferito capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state infezioni (come nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, influenza e sinusite), cefalea, nausea, piressia, stanchezza, tosse, artralgia.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra il profilo di sicurezza complessivo e le reazioni avverse dei pazienti che hanno ricevuto vedolizumab per via sottocutanea e il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici condotti con vedolizumab per via endovenosa, con l'unica eccezione rappresentata dalle reazioni in sede di iniezione (verificatesi con la somministrazione sottocutanea).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel seguente elenco si basano su studi clinici e sull'esperienza successiva all'immissione in commercio e sono suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza in base alle seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione(i) avversa(e)**
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Infezione polmonare, infezione da *Clostridium difficile*, bronchite, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, sinusite, faringite, herpes zoster
	Non comune	Infezione delle vie respiratorie, candidiasi vulvovaginale, candidiasi orale
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattica, shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione annebbiata
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo, congestione nasale, tosse
	Non nota	Malattia polmonare interstiziale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione(i) avversa(e)
Patologie gastrointestinali	Comune	Ascesso anale, ragade anale, nausea, dispepsia, stipsi, distensione dell'addome, flatulenza, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, prurito, eczema, eritema, sudorazioni notturne, acne
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Spasmi muscolari, dolore dorsale, debolezza muscolare, stanchezza, dolore a un arto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia, reazione in sede di infusione (che include: dolore in sede di infusione e irritazione in sede di infusione), reazione correlata all'infusione, reazioni in sede di iniezione[#]
	Non comune	Brividi, sensazione di freddo

[#]Solo con la somministrazione per via sottocutanea.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Sono state segnalate reazioni in sede di iniezione (quali dolore, edema, eritema o prurito) nel 5,1% dei pazienti che ricevevano vedolizumab per via sottocutanea (analisi della sicurezza su dati aggregati). Nessuna di queste reazioni ha determinato l'interruzione del trattamento dello studio o modifiche al regime posologico. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione si è risolta nel giro di 1-4 giorni. Non sono state segnalate reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione di vedolizumab per via sottocutanea.

Infezioni

Negli studi controllati GEMINI 1 e 2 con vedolizumab per via endovenosa, il tasso di infezioni è stato di 0,85 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,70 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite e infezioni delle vie urinarie. La maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia con vedolizumab dopo la risoluzione dell'infezione.

Negli studi controllati GEMINI 1 e 2 con vedolizumab per via endovenosa, il tasso di infezioni gravi è stato di 0,07 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,06 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Nel tempo, non è stato osservato un significativo incremento del tasso di infezioni gravi.

Negli studi controllati e in aperto condotti in adulti trattati con vedolizumab per via endovenosa, sono state osservate infezioni gravi, tra cui tubercolosi, sepsi (talora fatale), sepsi da Salmonella, meningite da Listeria e colite da Citomegalovirus.

Negli studi clinici con vedolizumab per via sottocutanea, il tasso di infezioni è stato pari a 0,26 per anno-paziente tra i pazienti trattati con vedolizumab. Le infezioni più frequenti sono state nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite e influenza.

Negli studi clinici con vedolizumab per via sottocutanea, il tasso di infezioni gravi è stato pari a 0,02 per anno-paziente tra i pazienti trattati con vedolizumab per via sottocutanea.
Negli studi clinici con vedolizumab per via endovenosa e sottocutanea, il tasso di infezioni nei pazienti trattati con vedolizumab è stato più elevato nei soggetti con Indice di Massa Corporea (IMC) pari o superiore a 30 kg/m^2 rispetto a quanto riscontrato nei pazienti con IMC inferiore a 30 kg/m^2.

Negli studi clinici con vedolizumab per via endovenosa e sottocutanea, l'incidenza di infezioni serie nei pazienti trattati con vedolizumab è risultata leggermente superiore nei soggetti precedentemente sottoposti a terapia con antagonisti del TNFα rispetto ai pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα.

Neoplasie

Nel complesso, i risultati del programma di studi clinici condotti finora non suggeriscono un aumento del rischio di neoplasie associato al trattamento con vedolizumab; il numero di neoplasie è stato tuttavia esiguo e l'esposizione a lungo termine è stata limitata. Sono in corso valutazioni di sicurezza a lungo termine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 10 mg/kg (circa 2,5 volte la dose raccomandata). Negli studi clinici, non è stata osservata nessuna tossicità dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, anticorpi monoclonali;
codice ATC: L04AG05.

Meccanismo d'azione

Vedolizumab è un immunosoppressore biologico, con selettività per l'intestino. È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico all'integrina $\alpha_4\beta_7$, che è espressa in modo preferenziale sui linfociti intestinali *(gut-homing)* T helper. Legandosi ad $\alpha_4\beta_7$ su alcuni linfociti, vedolizumab inibisce l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare mucosa-addressina (MAdCAM-1, *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule*-1), ma non alla molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). MAdCAM-1 è espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino e riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo di *homing* dei linfociti T nei tessuti del tratto gastrointestinale. Vedolizumab non si lega né inibisce la funzione delle integrine $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_E\beta_7$.

L'integrina $\alpha_4\beta_7$ è espressa su un discreto sottogruppo di linfociti T helper della memoria, che di preferenza migrano nel tratto gastrointestinale (GI) provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e del morbo di Crohn, entrambe patologie infiammatorie croniche immuno-mediate del tratto GI. Vedolizumab riduce l'infiammazione gastrointestinale nei pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn. Inibendo con vedolizumab l'interazione di $\alpha_4\beta_7$ con MAdCAM-1, si previene la trasmigrazione dei linfociti intestinali T helper della memoria attraverso l'endotelio vascolare nel tessuto parenchimale nei primati non umani e si induce un aumento reversibile di 3 volte di queste cellule nel sangue periferico. Il precursore murino di vedolizumab ha ridotto l'infiammazione gastrointestinale nel tamarino edipo con colite, un modello di colite ulcerosa.

In soggetti sani, pazienti con colite ulcerosa o pazienti con morbo di Crohn, vedolizumab non aumenta i neutrofili, basofili, eosinofili, linfociti B helper e linfociti T citotossici, linfociti T helper della memoria totali, monociti o cellule *natural killer* nel sangue periferico e non si osserva leucocitosi.

Vedolizumab non ha influito sulla sorveglianza immunitaria né sull'infiammazione del sistema nervoso centrale nell'encefalomielite autoimmune sperimentale in primati non umani, un modello di sclerosi multipla. Vedolizumab non ha influito sulle risposte immunitarie all'esposizione antigenica nel derma e nei muscoli (vedere paragrafo 4.4). Al contrario, vedolizumab ha invece inibito la risposta immunitaria a un'esposizione antigenica gastrointestinale in volontari umani sani (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Durante il trattamento con vedolizumab possono formarsi degli anticorpi diretti contro vedolizumab, la maggior parte dei quali di tipo neutralizzante. La presenza di anticorpi anti-vedolizumab è associata a un aumento della *clearance* di vedolizumab e a tassi minori di remissione clinica.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti sull'uso di vedolizumab per via endovenosa, a dosi comprese tra 0,2 e 10 mg/kg, è stata osservata una saturazione > 95% dei recettori $\alpha_4\beta_7$ presenti su sottogruppi di linfociti circolanti, coinvolti nella sorveglianza immunitaria intestinale.

Vedolizumab non ha influenzato la circolazione di $CD4^+$ e $CD8^+$ nel sistema nervoso centrale, come dimostrato dall'assenza di una variazione del rapporto $CD4^+/CD8^+$ nel liquido cerebrospinale, prima e dopo somministrazione di vedolizumab in volontari umani sani. Questi dati, che non hanno mostrato effetti sulla sorveglianza immunitaria del sistema nervoso centrale, sono in linea con le indagini condotte nei primati non umani.

Efficacia e sicurezza clinica

Colite ulcerosa – vedolizumab per via endovenosa

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab per via endovenosa nel trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa (punteggio Mayo compreso tra 6 e 12, con sotto-punteggio endoscopico ≥ 2) sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato l'*endpoint* di efficacia alla 6ª settimana e alla 52ª settimana (GEMINI 1). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno 1 terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o l'antagonista del TNFα infliximab (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati, corticosteroidi e/o immunomodulatori.

Per la valutazione degli *endpoint* alla 6ª settimana, 374 pazienti sono stati randomizzati in modalità doppio cieco (3:2) per ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana. L'*endpoint* primario è stato la percentuale di pazienti con una risposta clinica alla 6ª settimana (definita come riduzione del punteggio Mayo totale pari a ≥ 3 punti e al ≥ 30% dal valore basale,

associata a una riduzione del sotto-punteggio relativo all'emorragia rettale pari a ≥ 1 punto, oppure un sotto-punteggio totale relativo all'emorragia rettale di ≤ 1 punto). La tabella 2 illustra i risultati relativi agli *endpoint* primari e secondari valutati.

Tabella 2. Risultati di efficacia alla 6ª settimana dello studio GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Risposta clinica	26%	47%*
Remissione clinica[§]	5%	17%[†]
Guarigione mucosale[¶]	25%	41%[‡]

*p < 0,0001
[†]p ≤ 0,001
[‡]p < 0,05
[§]Remissione clinica: punteggio Mayo completo ≤ 2 punti e nessun sotto-punteggio individuale > 1 punto
[¶]Guarigione mucosale: sotto-punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 punto

L'effetto benefico di vedolizumab sulla risposta clinica, la remissione e la guarigione mucosale è stato osservato sia in pazienti non esposti in precedenza a un antagonista del TNFα, sia in quelli che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα.

Nello studio GEMINI 1, 2 coorti di pazienti hanno ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana: nella coorte 1, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella coorte 2, i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla 52ª settimana, 373 pazienti dalla coorte 1 e 2, che erano stati trattati con vedolizumab e avevano ottenuto una risposta clinica alla 6ª settimana, sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere 1 dei seguenti regimi, iniziando dalla 6ª settimana: vedolizumab 300 mg ogni 8 settimane, vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane, oppure placebo ogni 4 settimane. Cominciando dalla 6ª settimana, i pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica e stavano ricevendo corticosteroidi, dovevano iniziare un regime di riduzione del dosaggio dei corticosteroidi. La percentuale di pazienti in remissione clinica alla 52ª settimana ha rappresentato l'*endpoint* primario. La tabella 3 illustra i risultati relativi agli endpoint primari e secondari valutati.

Tabella 3. Risultati di efficacia alla 52ª settimana dello studio GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 126*	Vedolizumab e.v. ogni 8 settimane n = 122	Vedolizumab e.v. ogni 4 settimane n = 125
Remissione clinica	16%	42%†	45%†
Risposta clinica duratura¶	24%	57%†	52%†
Guarigione mucosale	20%	52%†	56%†
Remissione clinica duratura#	9%	20%§	24%‡
Remissione clinica senza corticosteroidi♠	14%	31%§	45%†

*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla 6ª settimana alla 52ª settimana.
†p < 0,0001
‡p < 0,001
§p < 0,05
¶Risposta clinica duratura: Risposta clinica alla 6ª e alla 52ª settimana
#Remissione clinica duratura: Remissione clinica alla 6ª e alla 52ª settimana
♠Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale, che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla 6ª settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52ª settimana. Il numero di pazienti era n = 72 per il placebo, n = 70 per vedolizumab ogni 8 settimane e n = 73 per vedolizumab ogni 4 settimane

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Circa un terzo dei pazienti non aveva risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα. Tra questi pazienti, il 37% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 8 settimane, il 35% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 4 settimane e il 5% di quelli in terapia con placebo ha conseguito una remissione clinica alla 52ª settimana. Miglioramenti nella risposta clinica duratura (47%, 43% e 16%), guarigione mucosale (42%, 48%, 8%), remissione clinica duratura (21%, 13%, 3%) e remissione in assenza di corticosteroidi (23%, 32%, 4%) sono stati osservati nella popolazione di pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα e trattati, rispettivamente, con vedolizumab ogni 8 settimane, vedolizumab ogni 4 settimane e placebo.

I pazienti in cui non si è osservata risposta alla 6ª settimana sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni 4 settimane. Una risposta clinica basata sui punteggi Mayo parziali è stata conseguita alla 10ª settimana e alla 14ª settimana da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente 32% e 39%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 15% e 21%).

I pazienti che sono andati incontro a perdita della risposta a vedolizumab nel corso della terapia ogni 8 settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, una remissione clinica è stata raggiunta nel 25% dei soggetti alla 28ª settimana e alla 52ª settimana.

I pazienti che hanno conseguito una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª e che successivamente sono stati randomizzati a ricevere placebo (da 6 a-52 settimane) con perdita della risposta alla terapia hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 45% dei soggetti entro 28 settimane e nel 36% entro 52 settimane.

Nell'estensione dello studio in aperto, i benefici del trattamento con vedolizumab, valutati in base a punteggio Mayo parziale, remissione clinica e risposta clinica sono risultati osservabili per un periodo fino a 196 settimane.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQOL, *Health-Related Quality Of Life*) è stata valutata mediante il questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ), uno strumento specifico per questo tipo di malattie, e i questionari SF-36 e

EQ-5D, che sono strumenti di misurazione di carattere generico. Le analisi esplorative hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi, in entrambi i gruppi trattati con vedolizumab; i miglioramenti sono risultati significativamente superiori rispetto al gruppo placebo alla 6ª settimana e alla 52ª settimana, nei punteggi della scala analogica visiva EQ-5D ed EQ-5D VAS, in tutte le sottoscale del questionario IBDQ (sintomi intestinali, funzionalità sistemica, funzionalità emotiva e funzionalità sociale) ed in tutte le sottoscale del questionario SF-36, incluse le componenti mentale e fisica *(Physical Component Summary –PCS-* e *Mental Component Summary –MCS-)*.

Colite ulcerosa – vedolizumab per via sottocutanea

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab per via sottocutanea nel trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa (punteggio Mayo compreso tra 6 e 12, con sotto-punteggio endoscopico ≥ 2) sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato gli *endpoint* di efficacia alla 52ª settimana (VISIBLE 1). I pazienti arruolati (n = 383) nello studio VISIBLE 1 non avevano risposto ad almeno 1 terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o antagonisti del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati, corticosteroidi e/o immunomodulatori.

I pazienti che hanno raggiunto risposta clinica al trattamento in aperto con vedolizumab per via endovenosa alla 6ª settimana sono stati ritenuti idonei alla randomizzazione. Per la valutazione degli *endpoint* alla 52ª settimana, 216 (56,4%) pazienti sono stati randomizzati e trattati in modalità doppio cieco (2:1:1) con 1 dei seguenti regimi: vedolizumab 108 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane, vedolizumab 300 mg per via endovenosa ogni 8 settimane o placebo.
Le caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i pazienti dei gruppi vedolizumab e placebo. Il punteggio Mayo al basale era compreso tra 9 e 12 (colite ulcerosa severo) in circa il 62% e tra 6 e 8 (colite ulcerosa moderata) in circa il 38% dell'intera popolazione dello studio.

L'*endpoint* primario dello studio, vale a dire la remissione clinica, è stato definito come punteggio Mayo totale ≤ 2 punti e nessun sotto-punteggio individuale > 1 punto alla 52ª settimana nei pazienti che avevano raggiunto una risposta clinica alla 6ª settimana di terapia di induzione con vedolizumab per via endovenosa. La risposta clinica è stata definita come riduzione del punteggio Mayo totale ≥ 3 punti e ≥ 30% dal valore basale, associata a una riduzione del sotto-punteggio relativo all'emorragia rettale ≥ 1 punto, oppure un sotto-punteggio assoluto per l'emorragia rettale ≤ 2 punti e nessun sotto-punteggio individuale > 1 punto.

La tabella 4 illustra i risultati relativi agli *endpoint* primari e secondari valutati.

Tabella 4. Risultati di efficacia alla 52[a] settimana dello studio VISIBLE 1

Endpoint[a]	Placebo[b] n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg ogni 2 settimane n = 106	Vedolizumab e.v. 300 mg ogni 8 settimane n = 54	Stima[c] della differenza tra i trattamenti (IC al 95%) vedolizumab s.c. *vs* placebo	Valore p[c]
Remissione clinica[d]	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Guarigione mucosale[e]	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Risposta clinica duratura[f]	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Remissione clinica duratura[g]	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Remissione clinica senza corticosteroidi[h]	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

[a] Gli *endpoint* sono presentati nell'ordine di esecuzione dei test a sequenza fissa per il controllo dell'errore di tipo 1 al 5%.

[b] Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab per via endovenosa alla settimana 0 e alla 2[a] settimana e che sono stati randomizzati a ricevere il placebo dalla 6[a] settimana alla 52[a] settimana.

[c] La stima della differenza di trattamento e il valore p per tutti gli *endpoint* sono basati sul metodo di Cochran-Mantel-Haenszel.

[d] Remissione clinica: punteggio Mayo totale ≤ 2 punti e nessun sotto-punteggio individuale > 1 punto alla 52[a] settimana.

[e] Guarigione mucosale: sotto-punteggio Mayo endoscopico ≤ 1 punto.

[f] Risposta clinica duratura: risposta clinica alla 6[a] e alla 52[a] settimana.

[g] Remissione clinica duratura: remissione clinica alla 6[a] e alla 52[a] settimana.

[h] Remissione clinica senza corticosteroidi: pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi e si trovavano in remissione clinica alla 52[a] settimana. Il numero di pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale era n = 24 per il placebo, n = 45 per vedolizumab per via sottocutanea e n = 21 per vedolizumab per via endovenosa.

NS = non significativo (valore p a due code > 0,05).

Gli *endpoint* primari e secondari sono stati analizzati in due sottogruppi di pazienti: pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα (37%; n = 80) e pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα (63%; n = 136). I risultati dei pazienti dello studio trattati con placebo e vedolizumab per via sottocutanea facenti parte di questi sottogruppi sono presentati nella tabella 5.

Tabella 5. Risultati dello studio VISIBLE 1 alla 52[a] settimana analizzati in base alla risposta a una precedente terapia con un antagonista del TNFα

	Trattamento una volta ogni 2 settimane	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα	n = 19	n = 39
Remissione clinica	5,3%	33,3%
Guarigione mucosale	5,3%	46,2%
Risposta clinica duratura	15,8%	66,7%
Remissione clinica duratura	0%	2,6%
Remissione clinica senza corticosteroidi[a]	8,3%	27,3%
Pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα	n = 37	n = 67
Remissione clinica	18,9%	53,7%
Guarigione mucosale	29,7%	62,7%
Risposta clinica duratura	35,1%	62,7%
Remissione clinica duratura	8,1%	22,4%
Remissione clinica senza corticosteroidi[b]	8,3%	30,4%

[a] I pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα ed erano in terapia con corticosteroidi orali al basale erano n = 12 nel gruppo placebo e n = 22 nel gruppo trattato con vedolizumab per via sottocutanea.
[b] I pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα in terapia con corticosteroidi orali al basale erano n = 12 nel gruppo placebo e n = 23 nel gruppo trattato con vedolizumab per via sottocutanea.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQOL, *Health-Related Quality Of Life*) è stata valutata mediante il questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ), uno strumento specifico per questo tipo di malattie, e il questionario EQ-5D (EQ-5D VAS inclusa), che è uno strumento di misurazione di carattere generico. La produttività sul lavoro è stata valutata mediante il questionario sulla compromissione dell'attività e della produttività lavorativa (*Work Productivity and Activity Index*, WPAI-UC). I pazienti trattati con vedolizumab per via sottocutanea hanno mantenuto miglioramenti nei punteggi IBDQ, EQ-5D e WPAI-UC alla 52[a] settimana in misura maggiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo.

I pazienti che hanno completato lo studio VISIBLE 1 erano idonei all'arruolamento in un'estensione dello studio in aperto, ancora in corso, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine del trattamento con vedolizumab per via sottocutanea nei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn.

I pazienti dello studio VISIBLE 1 che non hanno raggiunto risposta clinica alla 6[a] settimana hanno ricevuto una terza dose di vedolizumab 300 mg mediante infusione endovenosa alla 6[a] settimana. Dei pazienti che hanno ricevuto una terza dose di vedolizumab 300 mg mediante infusione endovenosa alla 6[a] settimana, il 79,7% (114/143) ha raggiunto una risposta clinica alla 14[a] settimana. I pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica alla 14[a] settimana erano idonei a partecipare all'estensione dello studio in aperto e a ricevere vedolizumab 108 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane. La remissione clinica, valutata mediante il punteggio di Mayo parziale (uno strumento di misura standardizzato che include 3 delle 4 sotto-scale di punteggio del punteggio Mayo totale: frequenza delle feci, emorragia rettale e valutazione globale del medico) è stata raggiunta dal 39,2% (40/102) di questi pazienti alla 40[a] settimana dopo la transizione a vedolizumab per via sottocutanea nell'estensione dello studio in aperto.

I pazienti randomizzati nel gruppo trattato con vedolizumab per via endovenosa nello studio VISIBLE 1 hanno ricevuto vedolizumab 300 mg per via endovenosa alla settimana 0, alla 2[a] e alla

6ª settimana e, successivamente, ogni 8 settimane fino alla 52ª settimana. Alla 52ª settimana, questi pazienti sono stati inseriti nell'estensione dello studio in aperto e hanno ricevuto vedolizumab 108 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane. La remissione clinica valutata mediante il punteggio Mayo parziale è stata mantenuta dal 77% dei pazienti alla 24ª settimana dopo la transizione a vedolizumab per via sottocutanea nell'estensione dello studio in aperto.

Morbo di Crohn – vedolizumab per via endovenosa

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab per via endovenosa per il trattamento di pazienti adulti con morbo di Crohn attivo da moderato a severo (punteggio dell'Indice di Attività del Morbo di Crohn -*Crohn's Disease Activity Index-,* CDAI, compreso tra 220 e 450) sono state valutate in 2 studi (GEMINI 2 e 3). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno 1 terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o antagonisti del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione orale di dosi stabilizzate di corticosteroidi, immunomodulatori e antibiotici.

Lo studio GEMINI 2 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, volto a valutare *endpoint* di efficacia alla 6ª settimana e alla 52ª settimana. I pazienti (n = 368) sono stati randomizzati in doppio cieco (3:2) a ricevere 2 dosi di vedolizumab 300 mg o placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana. I 2 *endpoint* primari sono stati la percentuale di pazienti in remissione clinica (definita dal punteggio CDAI ≤ 150 punti) alla 6ª settimana e la percentuale di pazienti con una risposta clinica incrementata (definita come riduzione ≥ 100 punti del punteggio CDAI dal valore basale), alla 6ª settimana (vedere tabella 6).

Lo studio GEMINI 2 ha incluso 2 coorti di pazienti che hanno ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª: nella coorte 1 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella coorte 2 i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla 52ª settimana, 461 pazienti dalle coorti 1 e 2 che erano stati trattati con vedolizumab e avevano mostrato risposta clinica (definita come riduzione ≥ 70 punti del punteggio CDAI dal valore basale), alla 6ª settimana sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere 1 dei seguenti trattamenti, iniziando dalla 6ª settimana: vedolizumab 300 mg ogni 8 settimane, vedolizumab 300 mg ogni 4 settimane, oppure placebo ogni 4 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica alla 6ª settimana dovevano iniziare una riduzione del dosaggio di corticosteroidi. L'*endpoint* primario era costituito dalla percentuale di pazienti in remissione clinica alla 52ª settimana (vedere tabella 7).

Lo studio GEMINI 3 è stato un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia alla 6ª settimana e alla 10ª settimana nel sottogruppo di pazienti risultato *non responder* ad almeno 1 precedente terapia convenzionale e a terapia con un antagonista del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari), nonché nella popolazione complessiva, che ha incluso anche i pazienti risultati *non responder* ad almeno 1 precedente terapia convenzionale e che risultavano essere *naïve* alla terapia con antagonista del TNFα. I pazienti (n = 416), tra i quali il 75% circa non aveva risposto a precedente terapia con un antagonista del TNFα, sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1) per ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alle settimane 0, 2ª e 6ª. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in remissione clinica alla 6ª settimana nella sottopopolazione *non responder* a precedente terapia con antagonista del TNFα. Come illustrato nella tabella 6, le analisi esplorative evidenziano il raggiungimento di risultati clinicamente significativi, sebbene l'*endpoint* primario non sia stato raggiunto.

Tabella 6. Risultati di efficacia degli studi GEMINI 2 e 3, alla 6ª settimana e alla 10ª settimana

Endpoint dello studio	Placebo	Vedolizumab e.v.
Studio GEMINI 2		
Remissione clinica, 6ª settimana		
Complessiva	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Risposta clinica incrementata, 6ª settimana		
	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Complessiva		
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Variazione dei livelli sierici di PCR, dal valore basale alla 6ª settimana, mediana (mcg/mL)		
Complessiva‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Studio GEMINI 3		
Remissione clinica, 6ª settimana		
Complessiva‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remissione clinica, 10ª settimana		
Complessiva	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remissione clinica sostenuta#,¶		
Complessiva	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNFα	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Risposta clinica incrementata, 6ª settimana		
Complessiva^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Fallimento della terapia con antagonista(i) del TNFα‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Naïve alla terapia con antagonista(i) del TNF^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†Non statisticamente significativo.

‡*Endpoint* secondario, da ritenersi esplorativo, mediante una procedura di analisi statistica predefinita

§Non statisticamente significativo, gli altri *endpoint* non sono stati pertanto sottoposti ad analisi statistiche

¶n = 157 per placebo e n = 158 per vedolizumab

#Remissione clinica sostenuta: remissione clinica alla 6ª e 10ª settimana

^*Endpoint* esplorativo

Tabella 7. Risultati di efficacia dello studio GEMINI 2 alla 52a settimana

	Placebo n = 153*	Vedolizumab e.v. ogni 8 settimane n = 154	Vedolizumab e.v. ogni 4 settimane n = 154
Remissione clinica	22%	39%†	36%‡
Risposta clinica incrementata	30%	44%‡	45%‡
Remissione clinica senza corticosteroidi§	16%	32%‡	29%‡
Remissione clinica duratura¶	14%	21%	16%

*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2ª settimana e che sono stati randomizzati per ricevere placebo dalla 6ª alla 52ª settimana.

†$p < 0,001$

‡$p < 0,05$

§Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale, che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla 6ª settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52ª settimana. Il numero di pazienti era n = 82 per il placebo, n = 82 per vedolizumab ogni 8 settimane e n = 80 per vedolizumab ogni 4 settimane

¶Remissione clinica duratura: remissione clinica ≥ 80% delle visite dello studio, inclusa la visita finale (52ª settimana)

Le analisi esplorative hanno valutato gli effetti della terapia concomitante con corticosteroidi e immunomodulatori sull'induzione della remissione di malattia con vedolizumab. La terapia di combinazione, soprattutto con corticosteroidi è risultata più efficace nell'induzione della remissione del morbo di Crohn rispetto al solo vedolizumab o alla terapia concomitante con immunomodulatori, che hanno mostrato un'inferiore differenza rispetto al placebo nel tasso di remissione. Il tasso di remissione clinica rilevato nello studio GEMINI 2 alla 6ª settimana è risultato del 10% (differenza rispetto al placebo: 2%, Intervallo di Confidenza, IC, 95%: -6, 10) nella somministrazione senza corticosteroidi, rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 14%, IC 95%: -1, 29) nella co-somministrazione con corticosteroidi. Nello studio GEMINI 3, alla 6ª e 10ª settimana, i tassi di remissione clinica sono risultati, rispettivamente, del 18% (differenza rispetto al placebo: 3%, IC 95%: -7; 13) e del 22% (differenza rispetto al placebo: 8%, IC 95%: -3; 19) nella somministrazione senza corticosteroidi, rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 11%, IC 95%: 2; 20) e al 35% (differenza rispetto al placebo: 23%, IC 95%: 12; 33), rispettivamente, nella co-somministrazione con corticosteroidi. Questi effetti sono stati osservati a prescindere dalla co-somministrazione di immunomodulatori.

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Nello studio GEMINI 2, la metà circa dei pazienti non aveva risposto a precedente terapia con un antagonista del TNFα. Tra questi pazienti, il 28% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 8 settimane, il 27% di quelli in terapia con vedolizumab ogni 4 settimane e il 13% di quelli in terapia con placebo, ha conseguito una remissione clinica alla 52ª settimana. Un aumento della risposta clinica è stato conseguito rispettivamente nel 29%, 38% e 21% e una remissione clinica senza corticosteroidi è stata conseguita, rispettivamente, nel 24%, 16% e 0% dei casi.

Nello studio GEMINI 2, i pazienti che non avevano mostrato risposta alla 6ª settimana, sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni 4 settimane. Un aumento della risposta clinica è stato osservato alla 10ª settimana e alla 14ª settimana, da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente, 16% e 22%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente, 7% e 12%). A questi tempi di valutazione, non sono emerse differenze clinicamente significative in termini di remissione clinica tra i gruppi di trattamento. Le analisi della remissione clinica alla 52ª settimana, in pazienti che erano risultati *non responder* alla 6ª settimana, ma che hanno conseguito una risposta alla 10ª settimana o alla 14ª settimana, indicano che i pazienti con morbo di Crohn *non responder* potrebbero trarre beneficio da una dose di vedolizumab somministrata alla 10ª settimana.

Nello studio GEMINI 2, i pazienti con perdita di risposta a vedolizumab durante terapia ogni 8 settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto ricevendo vedolizumab ogni

4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 23% dei soggetti alla 28ª settimana e nel 32% alla 52ª settimana.

I pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2ª e che erano stati successivamente randomizzati a ricevere placebo (per 6-52 settimane) con perdita di risposta alla terapia, hanno partecipato all'estensione dello studio in aperto ricevendo vedolizumab ogni 4 settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 46% dei soggetti entro 28 settimane e nel 41% entro 52 settimane.

In questa estensione dello studio, in aperto, la remissione clinica e la risposta clinica sono state osservate nei pazienti fino a 196 settimane.

Nello studio GEMINI 2, le analisi esplorative hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi nei gruppi trattati con vedolizumab ogni 4 settimane e ogni 8 settimane e i miglioramenti rispetto al basale valutati alla 52ª settimana sono stati significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo, nei punteggi della scala analogica visiva di EQ-5D ed EQ-5D VAS, nel punteggio IBDQ totale e nelle sottoscale del questionario IBDQ relative ai sintomi intestinali e alla funzionalità sistemica.

Morbo di Crohn – vedolizumab per via sottocutanea

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab per via sottocutanea per il trattamento di pazienti adulti con morbo di Crohn attivo da moderato a severo (punteggio dell'Indice di Attività del Morbo di Crohn -*Crohn's Disease Activity Index-,* CDAI, compreso tra 220 e 450) sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato gli *endpoint* di efficacia alla 52ª settimana (VISIBLE 2). I pazienti arruolati (n = 644) nello studio VISIBLE 2 presentavano risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza a una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o antagonisti del TNFα (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati, corticosteroidi e/o immunomodulatori.

I pazienti che hanno raggiunto risposta clinica al trattamento in aperto con vedolizumab per via endovenosa alla 6ª settimana sono stati ritenuti idonei alla randomizzazione. Per la valutazione degli *endpoint* alla 52ª settimana, 409 (64%) pazienti sono stati randomizzati e trattati in modalità doppio cieco (2:1) per ricevere vedolizumab 108 mg per via sottocutanea (n = 275) o placebo per via sottocutanea (n = 134) ogni 2 settimane.

Le caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i pazienti dei gruppi vedolizumab e placebo. Il punteggio CDAI al basale era > 330 (morbo di Crohn severo) in circa il 41% e ≤ 330 (morbo di Crohn moderato) in circa il 59% dell'intera popolazione dello studio.

A partire dalla 6ª settimana, i pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica (definita come riduzione ≥ 70 punti del punteggio CDAI dal basale) e stavano ricevendo corticosteroidi dovevano iniziare un regime di riduzione graduale del dosaggio dei corticosteroidi. La percentuale di pazienti in remissione clinica alla 52ª settimana (punteggio CDAI ≤ 150) ha rappresentato l'*endpoint* primario. Gli *endpoint* secondari sono stati la percentuale di pazienti con miglioramento della risposta clinica (riduzione ≥ 100 del punteggio CDAI dal basale) alla 52ª settimana, la percentuale di pazienti in remissione senza corticosteroidi (pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi ed erano in remissione clinica) alla 52ª settimana e la percentuale di pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα in remissione clinica (punteggio CDAI ≤ 150) alla 52ª settimana. La tabella 8 illustra i risultati relativi agli *endpoint* primari e secondari valutati.

Tabella 8. Risultati di efficacia alla 52ª settimana dello studio VISIBLE 2

Endpoint[*]	Placebo[†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg ogni 2 settimane n = 275	Stima[‡] della differenza tra i trattamenti (IC al 95%) vedolizumab s.c. *vs* placebo	Valore p[‡]
Remissione clinica[§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Miglioramento della risposta clinica[#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Remissione senza corticosteroidi[**]	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002[‡‡]
Remissione clinica nei pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα[††]	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591[‡‡]

*****Gli *endpoint* sono presentati nell'ordine di esecuzione dei test a sequenza fissa per il controllo dell'errore di tipo 1 al 5%.
[†]Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab per via endovenosa alla settimana 0 e alla 2ª settimana e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla 6ª settimana alla 52ª settimana.
[‡]La stima della differenza di trattamento e il valore p per tutti gli *endpoint* sono basati sul metodo di Cochran-Mantel-Haenszel.
[§]Remissione clinica: punteggio CDAI ≤ 150 alla 52ª settimana.
[#]Miglioramento della risposta clinica: riduzione ≥ 100 del punteggio CDAI dal basale (settimana 0) alla 52ª settimana.
******Remissione clinica senza corticosteroidi: pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi e si trovavano in remissione clinica alla 52ª settimana. Il numero di pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale era n = 44 per il placebo e n = 95 per vedolizumab per via sottocutanea.
††Remissione clinica (punteggio CDAI ≤ 150 alla 52ª settimana) nei pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab per via sottocutanea).
[‡‡]Valore p nominale.
NS = non significativo (valore p a due code > 0,05).

Gli *endpoint* primari e secondari sono stati analizzati nei sottogruppi di pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα (42%; n = 170), pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα (51%; n = 210) e pazienti che erano stati trattati in precedenza con antagonisti del TNFα ma per i quali non era stato registrato un insuccesso terapeutico (7%; n = 29). I risultati dei pazienti dello studio trattati con placebo e vedolizumab per via sottocutanea facenti parti di questi sottogruppi sono presentati nelle tabelle 9 e 10.

Tabella 9. Risultati di efficacia alla 52ª settimana nei pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα nello studio VISIBLE 2

Endpoint	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg ogni 2 settimane n = 107	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%) vedolizumab s.c. *vs* placebo
Remissione clinica	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Miglioramento della risposta clinica	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Remissione senza corticosteroidi[**]	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

[**]I pazienti *naïve* alla terapia con antagonisti del TNFα e in terapia con corticosteroidi orali al basale erano n = 22 nel gruppo placebo e n = 39 nel gruppo vedolizumab per via sottocutanea.

Tabella 10. Risultati di efficacia alla 52ª settimana nei pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα nello studio VISIBLE 2

Endpoint	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg ogni 2 settimane n = 151	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%) vedolizumab s.c. *vs* placebo
Remissione clinica	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Miglioramento della risposta clinica	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Remissione senza corticosteroidi**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

**I pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNFα e in terapia con corticosteroidi orali al basale erano n = 20 nel gruppo placebo e n = 52 nel gruppo vedolizumab per via sottocutanea.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQOL) è stata valutata mediante l'IBDQ, uno strumento specifico per questo tipo di malattie, e il questionario EQ-5D (EQ-5D VAS inclusa), che è uno strumento di misurazione di carattere generico. La produttività sul lavoro è stata valutata mediante il questionario WPAI-UC. I pazienti trattati con vedolizumab per via sottocutanea hanno riportato miglioramenti nei punteggi IBDQ, EQ-5D e WPAI-UC fino alla 52ª settimana in misura maggiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo.
I pazienti che hanno completato lo studio VISIBLE 2 erano idonei all'arruolamento in un'estensione dello studio in aperto, ancora in corso, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine del trattamento con vedolizumab per via sottocutanea nei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con vedolizumab in 1 o più sottogruppi della popolazione pediatrica per colite ulcerosa e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di vedolizumab a dose singola e a dosi ripetute è stata studiata in soggetti sani e in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn attivi, da moderati a severi.

Assorbimento

Nei pazienti trattati con 300 mg di vedolizumab per via endovenosa mediante infusione endovenosa da 30 minuti alle settimane 0 e 2ª, le concentrazioni sieriche medie alla 6ª settimana sono state pari a 27,9 mcg/mL (Deviazione Standard, SD ± 15,51) nella colite ulcerosa e pari a 26,8 mcg/mL (SD ± 17,45) nel morbo di Crohn. Negli studi con vedolizumab per via endovenosa, a partire dalla 6ª settimana i pazienti hanno ricevuto 300 mg di vedolizumab per via endovenosa ogni 8 o 4 settimane. Nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 11,2 mcg/mL (SD ± 7,24) e a 38,3 mcg/mL (SD ± 24,43). Nei pazienti con morbo di Crohn, le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 13,0 mcg/mL (SD ± 9,08) e a 34,8 mcg/mL (SD ± 22,55).

Negli studi condotti su pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn trattati con vedolizumab per via sottocutanea, i pazienti hanno ricevuto 108 mg di vedolizumab per via sottocutanea ogni 2 settimane a partire dalla 6ª settimana. La media delle concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario (steady-state) è stata pari a 35,8 mcg/mL (SD ± 15,2) nei pazienti con colite ulcerosa e a 31,4 mcg/mL (SD ± 14,7) nei pazienti con morbo di Crohn. La biodisponibilità di vedolizumab dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose da 108 mg rispetto a somministrazione endovenosa

di una singola dose è stata del 75% circa. Il tempo mediano al raggiungimento della concentrazione sierica massima (t_{max}) è stato di 7 giorni (da 3 a 14 giorni), mentre la concentrazione sierica massima media (C_{max}) è stata pari a 15,4 mcg/mL (SD ± 3,2).

Distribuzione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che il volume di distribuzione di vedolizumab è di circa 5 litri. Il legame di vedolizumab con le proteine plasmatiche non è stato valutato. Vedolizumab è un anticorpo monoclonale terapeutico e non si prevede che si leghi alle proteine plasmatiche.

Vedolizumab non attraversa la barriera ematoencefalica dopo somministrazione endovenosa. Vedolizumab 450 mg somministrato per via endovenosa non è stato rilevato nel liquido cerebrospinale di soggetti sani.

Eliminazione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione, basate su dati relativi all'uso endovenoso e sottocutaneo, indicano che la *clearance* di vedolizumab è pari a circa 0,162 L/die (tramite una via di eliminazione lineare) e che l'emivita sierica è di 26 giorni. L'esatta via di eliminazione di vedolizumab non è nota. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che, mentre bassi livelli di albumina, peso corporeo elevato e precedente trattamento con farmaci anti-TNF potrebbero aumentare la *clearance* di vedolizumab, la dimensione dell'effetto di tali fattori non è ritenuta clinicamente rilevante.

Linearità

A concentrazioni sieriche superiori a 1 mcg/mL vedolizumab ha fatto osservare una farmacocinetica lineare.

Popolazioni speciali

Dalle analisi di farmacocinetica di popolazione è emerso che l'età non influisce sulla clearance di vedolizumab in pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn. Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti di un'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di vedolizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sull'animale con vedolizumab per valutarne il potenziale cancerogeno, poiché non esistono modelli farmacologicamente responsivi agli anticorpi monoclonali. Nelle specie farmacologicamente responsive (scimmie *cynomolgus*), in studi tossicologici della durata di 13 e 26 settimane, non sono emerse evidenze di iperplasia cellulare o immunomodulazione sistemica che potrebbero essere potenzialmente associate a oncogenesi. Inoltre, *in vitro,* non sono stati rilevati effetti di vedolizumab sul tasso di proliferazione, né sulla citotossicità di una linea di cellule tumorali umane che esprime l'integrina $\alpha_4\beta_7$.

Non sono stati eseguiti specifici studi sulla fertilità negli animali con vedolizumab. Dallo studio di tossicità a dosi ripetute condotto in scimmie *cynomolgus*, non è possibile trarre conclusioni definitive a carico degli organi riproduttivi maschili. In considerazione dell'assenza di legame tra vedolizumab e il tessuto riproduttivo maschile nelle scimmie e nell'uomo e della conservata fertilità maschile, osservata nei topi privati dell'integrina β7, non ci si aspetta un effetto di vedolizumab sulla fertilità maschile.

La somministrazione di vedolizumab a scimmie *cynomolgus* gravide, durante la maggior parte del periodo gestazionale, non ha fatto emergere evidenze di effetti di tipo teratogeno, né sullo sviluppo

prenatale o postnatale, in neonati fino a 6 mesi di età. Bassi livelli (< 300 mcg/L) di vedolizumab sono stati rilevati il 28 °giorno successivo al parto nel latte di 3 delle 11 scimmie *cynomolgus,* trattate con 100 mg/kg di vedolizumab ogni 2 settimane e non è stato rilevato vedolizumab negli animali trattati con 10 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Citrato di sodio diidrato
L-istidina
L-istidina monocloridrato
L-arginina cloridrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere le siringhe preriempite o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.

Se necessario, una singola siringa preriempita o penna preriempita possono essere tenute fuori dal frigorifero al riparo dalla luce a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Non utilizzare la siringa preriempita o la penna preriempita se è rimasta fuori dal frigorifero per oltre 7 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Soluzione iniettabile in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I con ago fisso di calibro pari a 27 G a parete sottile, lungo 1,27 cm. La siringa è provvista di copriago in gomma racchiuso in un involucro in plastica e di tappo in gomma.
La siringa preriempita per la somministrazione di vedolizumab per via sottocutanea è un sistema di erogazione del farmaco monodose e monouso che richiede l'esecuzione manuale dell'iniezione. Ogni siringa preriempita è dotata di un dispositivo di sicurezza che si attiva per estensione e blocca l'ago all'interno della protezione una volta completata l'iniezione.

Confezioni da 1 o 2 siringhe preriempite e confezioni multiple da 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite.

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione iniettabile in una penna preriempita con una siringa da 1 mL in vetro di tipo I con ago fisso di calibro pari a 27 G a parete sottile, lungo 1,27 cm. La siringa è provvista di copriago in gomma racchiuso in un involucro in plastica e di tappo in gomma.

La penna preriempita per la somministrazione sottocutanea di vedolizumab è un sistema di erogazione del farmaco monodose e monouso che esegue l'iniezione meccanicamente. Ogni penna preriempita è dotata di una protezione per l'ago automatizzata che si estende e copre l'ago una volta rimosso il dispositivo dalla sede di iniezione.

Confezioni da 1 o 2 penne preriempite e confezioni multiple da 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la somministrazione

Dopo aver rimosso la siringa preriempita o la penna preriempita dal frigorifero, attendere 30 minuti prima di procedere all'iniezione in modo che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

Non lasciare la siringa preriempita o la penna preriempita esposta alla luce solare diretta.

Non congelare. Non utilizzare se il prodotto è stato congelato.

Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di sostanza particellata e segni di alterazione del colore prima della somministrazione. La soluzione deve apparire da incolore a gialla. Non utilizzare la siringa preriempita o la penna preriempita se la soluzione ha un colore inusuale o contiene del particolato.

Ogni siringa preriempita o penna preriempita è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/14/923/002: 1 siringa preriempita
EU/1/14/923/003: 2 siringhe preriempite
EU/1/14/923/004 Confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/14/923/005: 1 penna preriempita
EU/1/14/923/006: 2 penne preriempite
EU/1/14/923/007 Confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014
Data del rinnovo più recente: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (300 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 60 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO (300 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
vedolizumab
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

300 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (CON BLUE BOX) – SIRINGA PRERIEMPITA (108 mg)
(CONFEZIONI MULTIPLE ESCLUSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita
2 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX) (108 mg) (6x1 SIRINGHE PRERIEMPITE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/004 (6x1 siringhe preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX) – SIRINGHE PRERIEMPITE (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/004 (6x1 siringa preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

PELLICOLA DI COPERTURA (SIRINGA PRERIEMPITA) (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
vedolizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S (come logo Takeda)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Esclusivamente monouso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Entyvio 108 mg preparazione iniettabile
vedolizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,68 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (CON BLUE BOX) – PENNA PRERIEMPITA (108 mg)
(CONFEZIONI MULTIPLE ESCLUSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita
2 penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX) (108 mg) (6x1 PENNE PRERIEMPITE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 6 (6 confezioni da 1) penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/007 (6x1 penne preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX) – PENNA PRERIEMPITA (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
vedolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita

Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/923/007 (6x1 penna preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

PELLICOLA DI COPERTURA (PENNA PRERIEMPITA) (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
vedolizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S (come logo Takeda)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Esclusivamente monouso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA (108 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Entyvio 108 mg preparazione iniettabile
vedolizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,68 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
vedolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Entyvio
3. Come verrà somministrato Entyvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Entyvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve

Cos'è Entyvio
Entyvio contiene il principio attivo 'vedolizumab'. Vedolizumab appartiene a un gruppo di medicinali biologici chiamati anticorpi monoclonali (MAb, dall'inglese *Monoclonal Antibodies*).

Come agisce Entyvio
Entyvio agisce bloccando una proteina presente sulla superficie dei globuli bianchi che provoca l'infiammazione nella colite ulcerosa, nel morbo di Crohn e nella pouchite. Questo riduce l'entità dell'infiammazione.

A cosa serve Entyvio
Entyvio è usato per trattare segni e sintomi in adulti affetti da:
- colite ulcerosa attiva da moderata a grave
- morbo di Crohn attivo da moderato a grave
- pouchite cronica attiva da moderata a grave.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia che provoca infiammazione dell'intestino crasso. Se ha la colite ulcerosa, le saranno prima prescritti altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

Morbo di Crohn
Il morbo di Crohn è una malattia che provoca infiammazione dell'apparato digerente. Se ha il morbo di Crohn, le saranno prima somministrati altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

Pouchite
La pouchite è una malattia che provoca infiammazione del rivestimento interno della tasca (pouch) creata durante un intervento chirurgico per il trattamento della colite ulcerosa. Se ha la pouchite, forse le saranno prima prescritti degli antibiotici. Se non risponderà adeguatamente agli antibiotici, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Entyvio

Non usi Entyvio
- se è allergico a vedolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave attiva, come TB (tubercolosi), infezione del sangue (sepsi), diarrea e vomito gravi (gastroenterite), infezione del sistema nervoso.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Entyvio.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere quando riceve questo medicinale per la prima volta, durante la terapia e tra una dose e l'altra:

- se manifesta visione offuscata, perdita della vista o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, alterazione del modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, riduzione o perdita della sensibilità, perdita di memoria o stato confusionale. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una **malattia del cervello grave e che può provocare la morte** chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (**PML**, dall'inglese *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

- se ha, o pensa di avere, un'**infezione**: sono segni di infezione brividi, tremori, tosse persistente o febbre alta. Alcune infezioni possono divenire gravi e possono provocare la morte se non trattate.

- se manifesta segni di **una reazione allergica o di un'altra reazione all'infusione**, come respiro ansimante, difficoltà di respirazione, orticaria, sensazione di prurito, gonfiore o capogiri. Questi sintomi potrebbero manifestarsi durante o dopo l'infusione. Per informazioni più dettagliate, vedere infusione e reazioni allergiche al paragrafo 4.

- se sta per sottoporsi a una **vaccinazione** o si è recentemente sottoposto a una vaccinazione. Entyvio può influire sulla sua risposta alla vaccinazione.

- se ha un tumore, informi il medico. Il medico stabilirà se può comunque ricevere Entyvio.

- se non si sente meglio, poiché in pazienti che presentano un morbo di Crohn molto attivo, l'azione di vedolizumab potrebbe richiedere fino a 14 settimane per manifestarsi.

Bambini e adolescenti
L'uso di Entyvio non è raccomandato in bambini o adolescenti (sotto i 18 anni di età), in considerazione della mancanza di dati sull'uso di questo medicinale in questa fascia d'età.

Altri medicinali ed Entyvio
Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Entyvio non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali biologici che sopprimono il sistema immunitario, poiché gli effetti di questa associazione non sono noti.

Informi il medico se ha già assunto in precedenza:
- natalizumab (un medicinale per la sclerosi multipla) o
- rituximab (un medicinale per alcuni tipi di tumore e l'artrite reumatoide).

Il medico stabilirà se lei può comunque ricevere Entyvio.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Gli effetti di Entyvio sulle donne in stato di gravidanza non sono noti. Questo medicinale non è pertanto raccomandato durante la gravidanza. Lei e il medico dovete stabilire se il beneficio per lei superi chiaramente il potenziale rischio per lei e per il bambino.

Se è una donna in età fertile, è consigliato evitare una gravidanza durante l'uso di Entyvio. Dovrà utilizzare un adeguato metodo di contraccezione durante il trattamento e per almeno 4,5 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Allattamento
Informi il medico se sta allattando al seno o se intende farlo. Entyvio passa nel latte materno. Le informazioni in merito ai possibili effetti sul bambino e sulla produzione di latte non sono sufficienti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con Entyvio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il suo bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale altera lievemente la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Un piccolo numero di pazienti ha avuto capogiri dopo la somministrazione di Entyvio. Se ciò accadesse, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

3. Come verrà somministrato Entyvio

Quanto Entyvio riceverà
Il trattamento con Entyvio è lo stesso per la colite ulcerosa, per il morbo di Crohn e per la pouchite.

La dose raccomandata è 300 mg di Entyvio somministrati nel modo seguente (vedere la tabella che segue):

Numero del trattamento (infusione)	Momento del trattamento (infusione)
Trattamento 1	0 settimane
Trattamento 2	2 settimane dopo il trattamento 1
Trattamento 3	6 settimane dopo il trattamento 1
Ulteriori trattamenti	Ogni 8 settimane

Il medico potrebbe decidere di modificare questo schema di trattamento in funzione dell'efficacia che avrà Entyvio su di lei.

- L'infusione le sarà somministrata da un medico o un infermiere, mediante fleboclisi in 1 vena di un braccio (infusione endovenosa) nell'arco di 30 minuti.
- Per le prime 2 infusioni il medico o l'infermiere la monitoreranno attentamente durante l'infusione e per circa 2 ore dopo averla completata. Per tutte le infusioni successive (dopo le prime 2), sarà monitorato durante l'infusione e per circa 1 ora dopo averla completata.

Se dimentica o salta l'infusione di Entyvio
Se dimentica o salta un appuntamento per la somministrazione dell'infusione, fissi un altro appuntamento il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Entyvio
Non interrompa il trattamento con Entyvio senza prima consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi il medico **immediatamente** se nota uno dei seguenti sintomi:
- reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 100). Sono segni di reazione allergica: respiro ansimante o difficoltà di respirazione, orticaria, prurito della pelle, gonfiore, malessere, dolore nel punto di infusione, arrossamento della pelle;
- infezioni (possono interessare fino a 1 persona su 10). Sono segni di infezione: brividi o tremori, febbre alta o eruzione cutanea.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico **il prima possibile** se nota uno dei seguenti sintomi:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- raffreddore
- dolore articolare
- mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- infezione polmonare
- infezione dell'intestino crasso dovuta al batterio *Clostridium difficile*
- febbre
- infezione del torace
- stanchezza
- tosse
- influenza
- mal di schiena
- mal di gola
- sinusite
- prurito
- eruzione cutanea e arrossamento
- dolore a gambe e/o braccia
- crampi muscolari
- debolezza muscolare
- infezione alla gola
- influenza gastrointestinale
- infezione anale
- ragadi anali
- feci dure
- stomaco gonfio
- gas intestinali
- pressione sanguigna elevata
- pizzicore o formicolio
- bruciore di stomaco
- emorroidi
- naso chiuso
- eczema
- sudorazioni notturne
- acne (brufoli)
- sanguinamento del retto

- fastidio al torace
- fuoco di S. Antonio (herpes zoster)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- arrossamento e dolorabilità dei follicoli piliferi
- infezione da lieviti alla gola e alla bocca
- infezione vaginale
- visione offuscata (perdita di nitidezza della vista)

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):
- improvvisa reazione allergica grave che può causare difficoltà di respirazione, gonfiore, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione, calo della pressione sanguigna, sensazione di stordimento, perdita di coscienza e collasso (reazione anafilattica e shock anafilattico)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- malattia polmonare che causa respiro corto (malattia polmonare interstiziale)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Entyvio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Entyvio generalmente viene somministrato da un medico o da un infermiere e i pazienti non devono conservare o manipolare Entyvio.

Entyvio è esclusivamente monouso.

Flaconcino non aperto: Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzioni ricostituite e diluite: Usare immediatamente. Qualora ciò non fosse possibile, la soluzione ricostituita nel flaconcino può essere conservata fino a 8 ore a 2 °C-8 °C. La soluzione diluita in soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) può essere conservata fino a 12 ore a temperatura ambiente non superiore ai 25 °C o fino a 24 ore in frigorifero (2 °C-8 °C), o fino a 12 ore a temperatura ambiente e in frigorifero (2 °C-8 °C) per un periodo complessivo di 24 ore. Il periodo di 24 ore può includere fino a 8 ore a 2 °C-8 °C per la soluzione ricostituita nel flaconcino e fino a 12 ore a 20 °C-25 °C per la soluzione diluita nella sacca per infusione, a condizione che la sacca per infusione sia conservata in frigorifero (2 °C-8 °C) per la restante parte del periodo di 24 ore. Il tempo di permanenza della soluzione ricostituita all'interno del flaconcino deve essere sottratto dal tempo di permanenza ammesso per la soluzione all'interno della sacca per infusione.

Non congelare.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle nel liquido o alterazione del colore (la soluzione dev'essere trasparente oppure opalescente, da incolore a giallina) prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Entyvio
- Il **principio attivo** è vedolizumab. Ogni flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.
- Gli **altri componenti** sono L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, saccarosio e polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Entyvio e contenuto della confezione
- Entyvio è una polvere per concentrato per soluzione per infusione di colore da bianco a biancastro, contenuta in flaconcini di vetro con tappo in gomma e cappuccio in plastica.
- Ogni confezione di Entyvio contiene un singolo flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Drugsales Ltd.
Tel.: + 356 2141 9070
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
ΤΑΚΕDA 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Questo foglio informativo è disponibile in formati adatti ai pazienti non vedenti o ipovedenti, che possono essere richiesti al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la ricostituzione e l'infusione

1. Utilizzare una tecnica asettica per preparare Entyvio soluzione per infusione endovenosa.

2. Togliere il cappuccio a strappo (flip-off) dal flaconcino e pulire con un tamponcino imbevuto di alcol. Ricostituire vedolizumab con 4,8 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), utilizzando una siringa con un ago calibro 21-25 G.

3. Inserire l'ago nel flaconcino attraverso il centro del tappo e dirigere il flusso del liquido verso la parete del flaconcino per evitare un'eccessiva formazione di schiuma.

4. Far ruotare delicatamente il flaconcino per almeno 15 secondi. Non agitare in modo vigoroso, né capovolgere.

5. Lasciare riposare il flaconcino per 20 minuti a temperatura ambiente (20 °C-25 °C), per consentire la ricostituzione e lo smaltimento dell'eventuale schiuma; in questo intervallo di tempo il flaconcino può essere fatto roteare e ispezionato per verificare la dissoluzione. Se, dopo 20 minuti, la dissoluzione non risultasse completa proseguire per altri 10 minuti.

6. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della diluizione per escludere la presenza di sostanza particellata e segni di alterazione del colore. La soluzione deve apparire trasparente o opalescente, da incolore a giallina e priva di particolato visibile. Se la soluzione ricostituita ha un colore inusuale o contiene del particolato, non deve essere somministrata.

7. A dissoluzione avvenuta, capovolgere delicatamente il flaconcino 3 volte.

8. Prelevare immediatamente 5 mL (300 mg) di Entyvio ricostituito, utilizzando una siringa con ago di calibro 21-25 G.

9. Aggiungere i 5 mL (300 mg) di Entyvio ricostituito a 250 mL di soluzione per iniezione sterile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e miscelare delicatamente la sacca per infusione (non devono essere prelevati 5 mL di soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca per infusione prima dell'aggiunta di Entyvio). Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione preparata o al set per infusione endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione nell'arco di 30 minuti.

Una volta ricostituita, la soluzione per infusione deve essere utilizzata il prima possibile.

	Condizioni di conservazione	
	Frigorifero (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Soluzione ricostituita nel flaconcino	8 ore	Non conservare[1]
Soluzione diluita in soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%)	24 ore[2,3]	12 ore[2]

[1] Sono consentiti fino a 30 minuti per la ricostituzione

[2] Questo periodo di tempo presuppone che la soluzione ricostituita venga immediatamente diluita con la soluzione per iniezione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) e conservata esclusivamente nella sacca per infusione. Il tempo di permanenza della soluzione ricostituita all'interno del flaconcino deve essere sottratto dal tempo di permanenza ammesso per la soluzione all'interno della sacca per infusione.

[3] Questo periodo di tempo può comprendere fino a 12 ore a 20 °C-25 °C.

Non congelare. Non conservare parti non utilizzate della soluzione ricostituita o della soluzione per infusione per un successivo riutilizzo.
Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
vedolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Entyvio
3. Come usare Entyvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Entyvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve

Cos'è Entyvio
Entyvio contiene il principio attivo 'vedolizumab'. Vedolizumab appartiene a un gruppo di medicinali biologici chiamati anticorpi monoclonali (MAb, dall'inglese *Monoclonal Antibodies*).

Come agisce Entyvio
Entyvio agisce bloccando una proteina presente sulla superficie dei globuli bianchi che provoca l'infiammazione nella colite ulcerosa e nel morbo di Crohn. Questo riduce l'entità dell'infiammazione.

A cosa serve Entyvio
Entyvio è usato per trattare segni e sintomi in adulti affetti da:
- colite ulcerosa attiva da moderata a grave
- morbo di Crohn attivo da moderato a grave.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia che provoca infiammazione dell'intestino crasso. Se ha la colite ulcerosa, le saranno prima prescritti altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

Morbo di Crohn
Il morbo di Crohn è una malattia che provoca infiammazione dell'apparato digerente. Se ha il morbo di Crohn, le saranno prima somministrati altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Entyvio

Non usi Entyvio
- se è allergico a vedolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave attiva, come TB (tubercolosi), infezione del sangue (sepsi), diarrea e vomito gravi (gastroenterite), infezione del sistema nervoso.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Entyvio.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere quando usa questo medicinale per la prima volta, durante la terapia e tra una dose e l'altra:

- se manifesta visione offuscata, perdita della vista o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, alterazione del modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, riduzione o perdita della sensibilità, perdita di memoria o stato confusionale. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una **malattia del cervello grave e che può provocare la morte** chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (**PML**, dall'inglese *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

- se ha, o pensa di avere, un'**infezione**: sono segni di infezione brividi, tremori, tosse persistente o febbre alta. Alcune infezioni possono divenire gravi e possono provocare la morte se non trattate.

- se manifesta segni di **una reazione allergica**, come respiro ansimante, difficoltà di respirazione, orticaria, sensazione di prurito, gonfiore o capogiri. Per informazioni più dettagliate, vedere reazioni allergiche al paragrafo 4.

- se sta per sottoporsi a una **vaccinazione** o si è recentemente sottoposto a una vaccinazione. Entyvio può influire sulla sua risposta alla vaccinazione.

- se ha un tumore, informi il medico. Il medico stabilirà se può comunque ricevere Entyvio.

- se non si sente meglio, poiché in pazienti che presentano morbo di Crohn molto attivo, l'azione di vedolizumab potrebbe richiedere fino a 14 settimane per manifestarsi.

Bambini e adolescenti
L'uso di Entyvio non è raccomandato in bambini o adolescenti (sotto i 18 anni di età), in considerazione della mancanza di dati sull'uso di questo medicinale in questa fascia d'età.

Altri medicinali ed Entyvio
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Entyvio non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali biologici che sopprimono il sistema immunitario, poiché gli effetti di questa associazione non sono noti.

Informi il medico se ha già assunto in precedenza:
- natalizumab (un medicinale per la sclerosi multipla) o
- rituximab (un medicinale per alcuni tipi di tumore e l'artrite reumatoide).

Il medico stabilirà se lei può comunque ricevere Entyvio.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Gli effetti di Entyvio sulle donne in stato di gravidanza non sono noti. Questo medicinale non è pertanto raccomandato durante la gravidanza. Lei e il medico dovete stabilire se il beneficio per lei superi chiaramente il potenziale rischio per lei e per il bambino.

Se è una donna in età fertile, è consigliato evitare una gravidanza durante l'uso di Entyvio. Dovrà utilizzare un adeguato metodo di contraccezione durante il trattamento e per almeno 4,5 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Allattamento
Informi il medico se sta allattando al seno o se intende farlo. Entyvio passa nel latte materno. Le informazioni in merito ai possibili effetti sul bambino e sulla produzione di latte non sono sufficienti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con Entyvio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il suo bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale altera lievemente la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Un piccolo numero di pazienti ha avuto capogiri dopo la somministrazione di Entyvio. Se ciò accadesse, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Entyvio

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Lei o chi si occupa di lei riceverà un'adeguata formazione su come effettuare le iniezioni sotto la pelle di Entyvio (iniezioni sottocutanee).

Quanto Entyvio riceverà
Il trattamento con Entyvio è lo stesso per la colite ulcerosa e per il morbo di Crohn.

La dose raccomandata è 108 mg di Entyvio somministrati mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 2 settimane.
- All'inizio del trattamento, il medico le somministrerà le dosi iniziali di Entyvio mediante fleboclisi in una vena del braccio (infusione endovenosa) nell'arco di 30 minuti circa.
- Dopo almeno 2 infusioni endovenose, potrà iniziare a ricevere Entyvio mediante un'iniezione sottocutanea. La prima iniezione sottocutanea verrà somministrata nel giorno in cui è stata fissata l'infusione endovenosa successiva e, successivamente, ogni 2 settimane.

Come iniettare Entyvio
Le iniezioni sottocutanee possono essere eseguite da lei stesso/a o da chi si occupa di lei, previa formazione su come fare. Le istruzioni sono disponibili alla fine di questo foglio.

Se dimentica o salta l'iniezione di Entyvio
Se dimentica o salta una dose, proceda all'iniezione della dose successiva il prima possibile e, successivamente, ogni 2 settimane.

Se interrompe il trattamento con Entyvio
Non interrompa il trattamento con Entyvio senza prima consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi il medico **immediatamente** se nota uno dei seguenti sintomi:
- reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 100). Sono segni di reazione allergica: respiro ansimante o difficoltà di respirazione, orticaria, prurito della pelle, gonfiore, malessere, arrossamento della pelle;
- infezioni (possono interessare fino a 1 persona su 10). Sono segni di infezione: brividi o tremori, febbre alta o eruzione cutanea.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico **il prima possibile** se nota uno dei seguenti sintomi:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- raffreddore
- dolore articolare
- mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- infezione polmonare
- infezione dell'intestino crasso dovuta al batterio *Clostridium difficile*
- febbre
- infezione del torace
- stanchezza
- tosse
- influenza
- mal di schiena
- mal di gola
- sinusite
- prurito
- eruzione cutanea e arrossamento
- dolore a gambe e/o braccia
- crampi muscolari
- debolezza muscolare
- infezione alla gola
- influenza gastrointestinale
- infezione anale
- ragadi anali
- feci dure
- stomaco gonfio
- gas intestinali
- pressione sanguigna elevata
- pizzicore o formicolio
- bruciore di stomaco
- emorroidi
- naso chiuso
- eczema
- sudorazioni notturne

- acne (brufoli)
- reazioni nel punto di iniezione (inclusi dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- fuoco di S. Antonio (herpes zoster)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- arrossamento e dolorabilità dei follicoli piliferi
- infezione da lieviti alla gola e alla bocca
- infezione vaginale
- visione offuscata (perdita di nitidezza della vista)

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):
- improvvisa reazione allergica grave che può causare difficoltà di respirazione, gonfiore, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione, calo della pressione sanguigna, sensazione di stordimento, perdita di coscienza e collasso (reazione anafilattica e shock anafilattico)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- malattia polmonare che causa respiro corto (malattia polmonare interstiziale)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Entyvio

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Entyvio è esclusivamente monouso.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Conservare la/le siringa preriempita/siringhe preriempite nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Se necessario, una siringa preriempita può essere tenuta fuori dal frigorifero al riparo dalla luce a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Non utilizzare la siringa preriempita se è rimasta fuori dal frigorifero per oltre 7 giorni.
- Non congelare. Non esporre alla luce solare diretta.
- Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle nel liquido o alterazione del colore (il medicinale dev'essere da incolore a giallo) prima della somministrazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Entyvio
- Il **principio attivo** è vedolizumab. Ogni siringa preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.
- Gli **altri componenti** sono acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Entyvio e contenuto della confezione

- Entyvio è una soluzione iniettabile da incolore a gialla, contenuta in una siringa preriempita di vetro con un dispositivo di sicurezza che si attiva per estensione e blocca l'ago all'interno della protezione una volta completata l'iniezione. La siringa è provvista di un cappuccio copriago in gomma racchiuso in un involucro in plastica e di tappo in gomma.
- Entyvio è disponibile in scatole contenenti 1 o 2 siringhe preriempite e in confezioni multiple da 6 (6x1) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Questo foglio informativo è disponibile in formati adatti ai pazienti non vedenti o ipovedenti, che possono essere richiesti al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

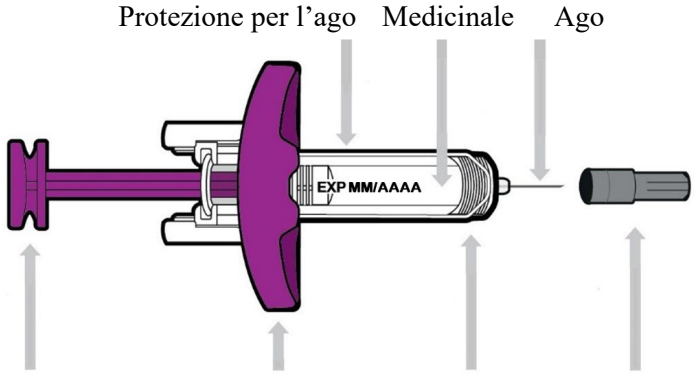
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per l’uso:

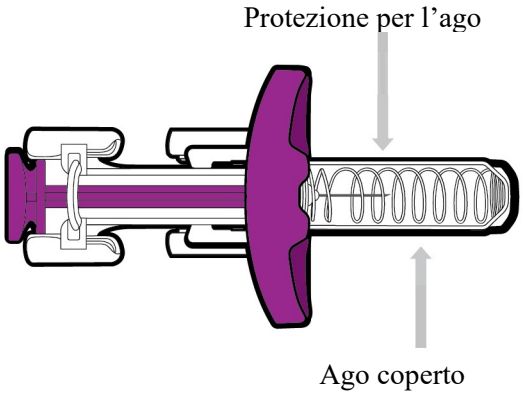
Legga e segua queste istruzioni prima di procedere all’iniezione. Il medico, il farmacista o l’infermiere le mostrerà come usare la siringa preriempita di Entyvio prima che lei la utilizzi per la prima volta.

La sua siringa preriempita monodose di Entyvio

Prima dell’uso



Dopo l’uso



Ogni siringa preriempita è provvista di una protezione per l’ago, la quale copre automaticamente l’ago dopo che lo stantuffo viene spinto fino in fondo e poi rilasciato.

1) Posizioni tutto il necessario per l'iniezione su una superficie piana e pulita

- Prenda la scatola della siringa preriempita dal frigorifero.
  - Se sta aprendo la scatola per la prima volta, la controlli per assicurarsi che sia sigillata. **Non** usi la/le siringa preriempita/siringhe preriempite se uno qualsiasi dei sigilli sulla scatola è rotto o mancante.
  - Controlli la data di scadenza (Scad.) sulla scatola. **Non** usare dopo la data di scadenza indicata sulla scatola.
  - Prenda una siringa preriempita dalla scatola. Tenga le siringhe preriempite eventualmente rimanenti nella scatola in frigorifero.

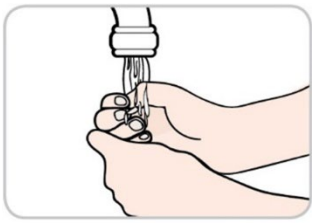
Attendere 30 minuti

- Attenda **30 minuti** affinché la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente.
  - **Non** riscaldi la siringa preriempita in altri modi.
  - **Non** esponga il medicinale alla luce solare diretta.
  - **Non** estragga la siringa preriempita dal vassoietto prima di essere pronto/a a procedere con l'iniezione.

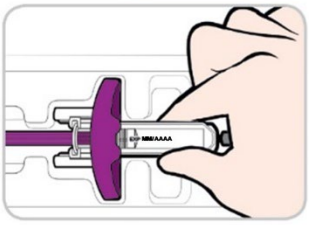
- Le serviranno anche:
  - Tampone imbevuto di alcol
  - Ovatta o garza
  - Contenitore per oggetti appuntiti

2) Apra e controlli la siringa preriempita

- Si lavi le mani.

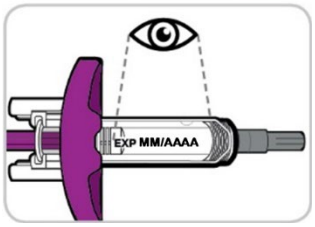


- Rimuova la pellicola di carta dal vassoietto ed estragga la siringa preriempita afferrandola dalla parte centrale.
  - **Non** tocchi né estragga la siringa afferrandola dallo stantuffo viola.
  - **Non** rimuova il cappuccio dell'ago fino a quando non sarà pronto/a a procedere con l'iniezione.



- Ispezioni la siringa preriempita per escludere eventuali danni.
  - **Non** usi la siringa preriempita se qualche componente risulta danneggiato.

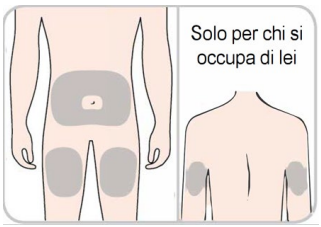
- Controlli la data di scadenza sulla siringa preriempita.
  - **Non** usi la siringa preriempita dopo la data di scadenza riportata su di essa.



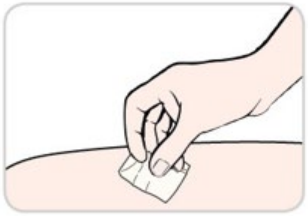
- Controlli il medicinale. Dovrà essere da incolore a giallo.
  - **Non** usi la siringa preriempita se il medicinale appare torbido o vi sono delle particelle in sospensione.

- Potrebbe vedere delle bolle d'aria nella siringa. Questo è normale.
  - **Non** tenti di rimuovere le bolle d'aria dalla siringa preriempita.
  - **Non** agiti la siringa preriempita.

3) Prepari la sede di iniezione



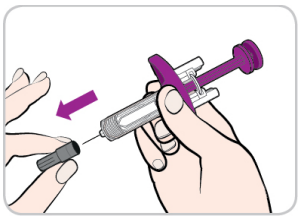
- **Scelga una sede di iniezione** sulla pelle nuda tra 1 delle opzioni seguenti:
  - Parte anteriore della coscia, o
  - Area dello stomaco (addome), fatta eccezione per l'area che si estende per 5 cm intorno all'ombelico, o
  - Parte posteriore del braccio (solo se l'iniezione sarà somministrata da chi si occupa di lei).



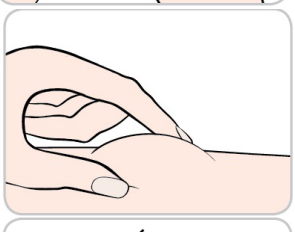
- Per ogni iniezione usi una nuova sede d'iniezione o un'area diversa nella stessa sede d'iniezione.
  - **Non** esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, dura, arrossata o lesionata.

- Pulisca la sede scelta con un tampone imbevuto di alcol. Lasci asciugare la pelle.
  - **Non** tocchi nuovamente quest'area prima di procedere all'iniezione.

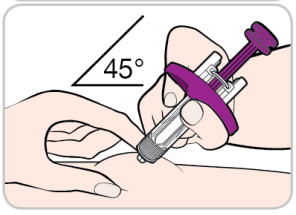
4) Inietti Entyvio



- Rimuova il cappuccio dell'ago con un movimento in linea retta.
  - **Non** tocchi né tiri indietro lo stantuffo viola.
  - Potrebbe vedere una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Questo è normale.
  - **Non** tocchi l'ago e non rimetta il cappuccio sull'ago.
  - **Non** usi la siringa preriempita se è caduta.
  - **Non** usi una siringa preriempita il cui ago sia piegato o rotto.

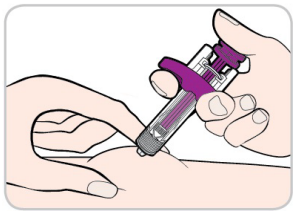


- Getti via il cappuccio.



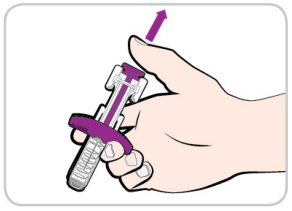
- Tenga la siringa preriempita con 1 mano e prenda una plica di pelle nella sede di iniezione con l'altra mano.
  - Mantenga la plica di pelle fino al termine dell'iniezione.

- Inserisca l'ago con un angolo di circa **45 gradi** spingendolo fino in fondo nella pelle.



- **Spinga lo stantuffo fino in fondo** per iniettare tutto il medicinale.
  - Estragga l'ago dalla pelle mantenendo premuto lo stantuffo.

- **Stacchi il pollice dallo stantuffo** per consentire al dispositivo di protezione di coprire l'ago.



- Potrebbe vedere una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione. In tal caso, prema dell'ovatta o della garza sulla cute.

5) Getti via il materiale utilizzato

- Riponga la siringa preriempita usata in un contenitore resistente alla perforazione, come un contenitore per oggetti appuntiti, immediatamente dopo l'uso.
  - Getti via il contenitore per oggetti appuntiti secondo la normativa locale.

- Il resto del materiale può essere gettato nei rifiuti domestici.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
vedolizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Entyvio
3. Come usare Entyvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Entyvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Entyvio e a cosa serve

Cos'è Entyvio
Entyvio contiene il principio attivo 'vedolizumab'. Vedolizumab appartiene a un gruppo di medicinali biologici chiamati anticorpi monoclonali (MAb, dall'inglese *Monoclonal Antibodies*).

Come agisce Entyvio
Entyvio agisce bloccando una proteina presente sulla superficie dei globuli bianchi che provoca l'infiammazione nella colite ulcerosa e nel morbo di Crohn. Questo riduce l'entità dell'infiammazione.

A cosa serve Entyvio
Entyvio è usato per trattare segni e sintomi in adulti affetti da:
- colite ulcerosa attiva da moderata a grave
- morbo di Crohn attivo da moderato a grave.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia che provoca infiammazione dell'intestino crasso. Se ha la colite ulcerosa, le saranno prima prescritti altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

Morbo di Crohn
Il morbo di Crohn è una malattia che provoca infiammazione dell'apparato digerente. Se ha il morbo di Crohn, le saranno prima somministrati altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o non riuscirà a tollerare questi medicinali, il medico potrebbe prescriverle Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Entyvio

Non usi Entyvio
- se è allergico a vedolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave attiva, come TB (tubercolosi), infezione del sangue (sepsi), diarrea e vomito gravi (gastroenterite), infezione del sistema nervoso.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Entyvio.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere quando usa questo medicinale per la prima volta, durante la terapia e tra una dose e l'altra:

- se manifesta visione offuscata, perdita della vista o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza ad un braccio o ad una gamba, alterazione del modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, riduzione o perdita della sensibilità, perdita di memoria o stato confusionale. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una **malattia del cervello grave e che può provocare la morte** chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (**PML**, dall'inglese *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

- se ha, o pensa di avere, un'**infezione**: sono segni di infezione brividi, tremori, tosse persistente o febbre alta. Alcune infezioni possono divenire gravi e possono provocare la morte se non trattate.

- se manifesta segni di **una reazione allergica**, come respiro ansimante, difficoltà di respirazione, orticaria, sensazione di prurito, gonfiore o capogiri. Per informazioni più dettagliate, vedere reazioni allergiche al paragrafo 4.

- se sta per sottoporsi a una **vaccinazione** o si è recentemente sottoposto a una vaccinazione. Entyvio può influire sulla sua risposta alla vaccinazione.

- se ha un tumore, informi il medico. Il medico stabilirà se può comunque ricevere Entyvio.

- se non si sente meglio, poiché in pazienti che presentano morbo di Crohn molto attivo, l'azione di vedolizumab potrebbe richiedere fino a 14 settimane per manifestarsi.

Bambini e adolescenti
L'uso di Entyvio non è raccomandato in bambini o adolescenti (sotto i 18 anni di età), in considerazione della mancanza di dati sull'uso di questo medicinale in questa fascia d'età.

Altri medicinali ed Entyvio
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Entyvio non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali biologici che sopprimono il sistema immunitario, poiché gli effetti di questa associazione non sono noti.

Informi il medico se ha già assunto in precedenza:
- natalizumab (un medicinale per la sclerosi multipla) o
- rituximab (un medicinale per alcuni tipi di tumore e l'artrite reumatoide).

Il medico stabilirà se lei può comunque ricevere Entyvio.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Gli effetti di Entyvio sulle donne in stato di gravidanza non sono noti. Questo medicinale non è pertanto raccomandato durante la gravidanza. Lei e il medico dovete stabilire se il beneficio per lei superi chiaramente il potenziale rischio per lei e per il bambino.

Se è una donna in età fertile, è consigliato evitare una gravidanza durante l'uso di Entyvio. Dovrà utilizzare un adeguato metodo di contraccezione durante il trattamento e per almeno 4,5 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Allattamento
Informi il medico se sta allattando al seno o se intende farlo. Entyvio passa nel latte materno. Le informazioni in merito ai possibili effetti sul bambino e sulla produzione di latte non sono sufficienti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia con Entyvio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il suo bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale altera lievemente la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Un piccolo numero di pazienti ha avuto capogiri dopo la somministrazione di Entyvio. Se ciò accadesse, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

Entyvio 108 mg soluzione iniettabile contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Entyvio

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Lei o chi si occupa di lei riceverà un'adeguata formazione su come effettuare le iniezioni sotto la pelle di Entyvio (iniezioni sottocutanee).

Quanto Entyvio riceverà
Il trattamento con Entyvio è lo stesso per la colite ulcerosa e per il morbo di Crohn.

La dose raccomandata è 108 mg di Entyvio somministrati mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 2 settimane.

- All'inizio del trattamento, il medico le somministrerà le dosi iniziali di Entyvio mediante fleboclisi in una vena del braccio (infusione endovenosa) nell'arco di 30 minuti circa.
- Dopo almeno 2 infusioni endovenose, potrà iniziare a ricevere Entyvio mediante iniezione sottocutanea. La prima iniezione sottocutanea verrà somministrata nel giorno in cui è stata fissata l'infusione endovenosa successiva e, successivamente, ogni 2 settimane.

Come iniettare Entyvio
Le iniezioni sottocutanee possono essere eseguite da lei stesso/a o da chi si occupa di lei, previa formazione su come fare. Le istruzioni sono disponibili alla fine di questo foglio.

Se dimentica o salta l'iniezione di Entyvio
Se dimentica o salta una dose, proceda all'iniezione della dose successiva il prima possibile e, successivamente, ogni 2 settimane.

Se interrompe il trattamento con Entyvio
Non interrompa il trattamento con Entyvio senza prima consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi il medico **immediatamente** se nota uno dei seguenti sintomi:
- reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 100). Sono segni di reazione allergica: respiro ansimante o difficoltà di respirazione, orticaria, prurito della pelle, gonfiore, malessere, arrossamento della pelle;
- infezioni (possono interessare fino a 1 persona su 10). Sono segni di infezione: brividi o tremori, febbre alta o eruzione cutanea.

Altri effetti indesiderati
Informi il medico **il prima possibile** se nota uno dei seguenti sintomi:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- raffreddore
- dolore articolare
- mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- infezione polmonare
- infezione dell'intestino crasso dovuta al batterio *Clostridium difficile*
- febbre
- infezione del torace
- stanchezza
- tosse
- influenza
- mal di schiena
- mal di gola
- sinusite
- prurito
- eruzione cutanea e arrossamento
- dolore a gambe e/o braccia
- crampi muscolari
- debolezza muscolare
- infezione alla gola
- influenza gastrointestinale
- infezione anale
- ragadi anali
- feci dure
- stomaco gonfio
- gas intestinali
- pressione sanguigna elevata
- pizzicore o formicolio
- bruciore di stomaco
- emorroidi
- naso chiuso
- eczema
- sudorazioni notturne

- acne (brufoli)
- reazioni nel punto di iniezione (inclusi dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- fuoco di S. Antonio (herpes zoster)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- arrossamento e dolorabilità dei follicoli piliferi
- infezione da lieviti alla gola e alla bocca
- infezione vaginale
- visione offuscata (perdita di nitidezza della vista)

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):
- improvvisa reazione allergica grave che può causare difficoltà di respirazione, gonfiore, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione, calo della pressione sanguigna, sensazione di stordimento, perdita di coscienza e collasso (reazione anafilattica e shock anafilattico)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- malattia polmonare che causa respiro corto (malattia polmonare interstiziale)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Entyvio

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Entyvio è esclusivamente monouso.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Conservare la/le penna preriempita/penne preriempite nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Se necessario, una penna preriempita può essere tenuta fuori dal frigorifero al riparo dalla luce a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Non utilizzare la penna preriempita se è rimasta fuori dal frigorifero per oltre 7 giorni.
- Non congelare. Non esporre alla luce solare diretta.
- Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle nel liquido o alterazione del colore (il medicinale dev'essere da incolore a giallo) prima della somministrazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Entyvio
- Il **principio attivo** è vedolizumab. Ogni penna preriempita contiene 108 mg di vedolizumab.
- Gli **altri componenti** sono acido citrico monoidrato, citrato di sodio diidrato, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Entyvio e contenuto della confezione

- Entyvio è una soluzione iniettabile da incolore a gialla, contenuta in una penna preriempita di vetro con una protezione per l'ago automatica che si estende e copre l'ago una volta rimosso il dispositivo dalla sede di iniezione.
- Entyvio è disponibile in scatole contenenti 1 o 2 penne preriempite e in confezioni multiple da 6 (6x1) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
ΤΑΚΕDA 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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Questo foglio informativo è disponibile in formati adatti ai pazienti non vedenti o ipovedenti, che possono essere richiesti al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

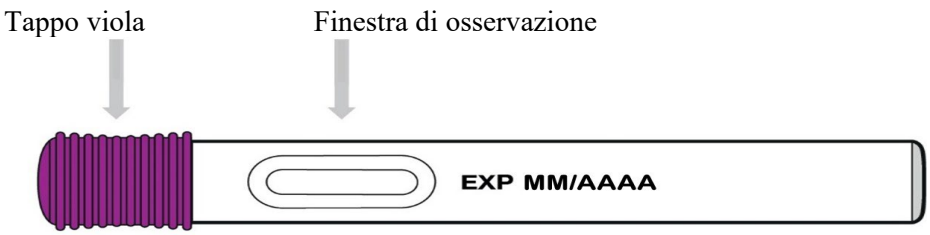
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per l'uso:

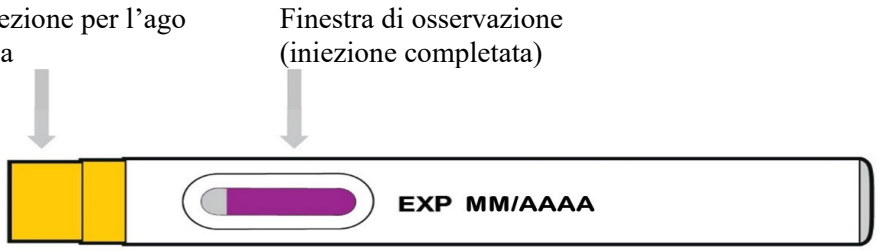
Legga e segua queste istruzioni prima di procedere all'iniezione. Il medico, il farmacista o l'infermiere le mostrerà come usare la penna preriempita di Entyvio prima che lei la utilizzi per la prima volta.

La sua penna preriempita monodose di Entyvio

Prima dell'uso



Dopo l'uso

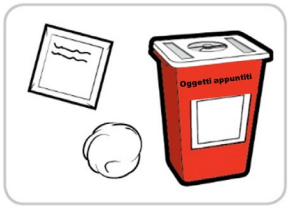


1) Posizioni tutto il necessario per l'iniezione su una superficie piana e pulita

- Prenda la scatola della penna preriempita dal frigorifero.
  - Se sta aprendo la scatola per la prima volta, la controlli per assicurarsi che sia sigillata. **Non** usi la/le penna preriempita/penne preriempite se uno qualsiasi dei sigilli sulla scatola è rotto o mancante.
  - Controlli la data di scadenza (Scad.) sulla scatola. **Non** usare dopo la data di scadenza indicata sulla scatola.
  - Prenda una penna preriempita dalla scatola. Tenga le penne preriempite eventualmente rimanenti nella scatola in frigorifero.

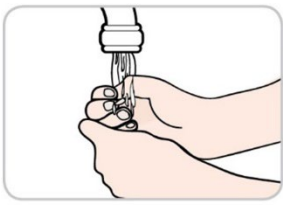
- Attenda **30 minuti** affinché la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente.
  - **Non** riscaldi la penna preriempita in altri modi.
  - **Non** esponga il medicinale alla luce solare diretta.
  - **Non** estragga la penna preriempita dal vassoietto prima di essere pronto/a a procedere all'iniezione.

Attendere 30 minuti

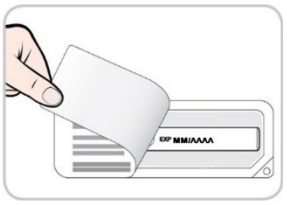


- Le serviranno anche:
  - Tampone imbevuto di alcol
  - Ovatta o garza
  - Contenitore per oggetti appuntiti

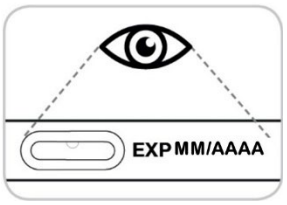
2) Apra e controlli la penna preriempita



- Si lavi le mani.
- Rimuova la pellicola di carta dal vassoietto ed estragga la penna preriempita.

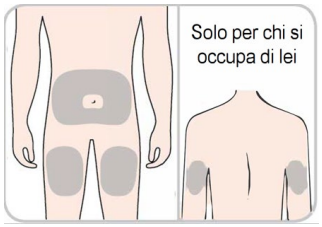


- Ispezioni la penna preriempita per escludere eventuali danni.
  - **Non** usi la penna preriempita se qualche componente risulta danneggiato.
- Controlli la data di scadenza sulla penna preriempita.
  - **Non** usi la penna preriempita dopo la data di scadenza riportata su di essa.
- Controlli il medicinale. Dovrà essere da incolore a giallo.
  - **Non** usi la penna preriempita se il medicinale appare torbido o vi sono delle particelle in sospensione.

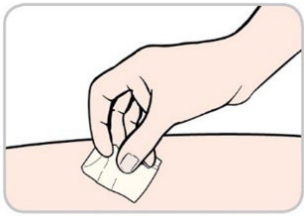


- Potrebbe vedere delle bolle d'aria nella penna preriempita. Questo è normale.
  - **Non** agiti la penna preriempita.

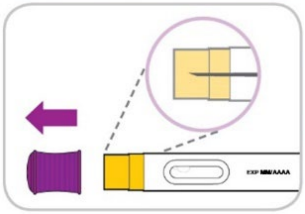
3) Prepari la sede di iniezione



- **Scelga una sede di iniezione** sulla pelle nuda tra 1 delle opzioni seguenti:
  - Parte anteriore della coscia, o
  - Area dello stomaco (addome), fatta eccezione per l'area che si estende per 5 cm intorno all'ombelico, o
  - Parte posteriore del braccio (solo se l'iniezione sarà somministrata da chi si occupa di lei).



- Per ogni iniezione usi una nuova sede d'iniezione o un'area diversa nella stessa sede d'iniezione.
  - **Non** esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o aree in cui la pelle è dolorante, dura, arrossata o lesionata.
- Pulisca la sede scelta con un tampone imbevuto di alcol. Lasci asciugare la pelle.
  - **Non** tocchi nuovamente quest'area prima di procedere all'iniezione.

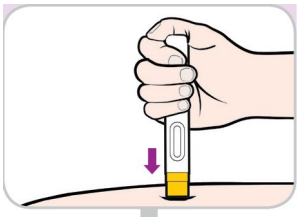


- Rimuova il tappo viola e lo getti via.
  - **Non** tocchi né prema con il pollice, le altre dita o la mano sulla protezione gialla per l'ago.
  - **Non** rimetta il tappo sulla penna preriempita.
  - **Non** usi la penna preriempita se è caduta.

4) Inietti Entyvio

- Tenga la penna preriempita in modo da vedere la finestra di osservazione.

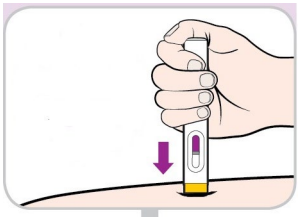
PREMERE



- Posizioni la penna preriempita **a 90 gradi** sulla sede di iniezione.
  - Si accerti che **l'estremità gialla sia rivolta verso la sede di iniezione**.
  - **Non** prema fino a quando non sarà pronto/a a procedere con l'iniezione.

- **Spinga la penna preriempita fino in fondo** per iniziare l'iniezione.

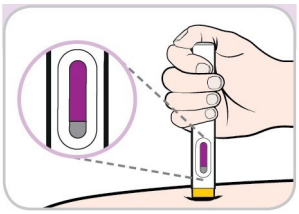
TENERE PREMUTO
(contare fino a 10)



- **Tenga premuto e conti fino a 10** continuando a spingere con pressione costante. In questo modo tutto il medicinale sarà iniettato.
  - Potrebbe sentire 2 clic, uno all'inizio e uno alla fine dell'iniezione.

- **Verifichi che la finestra di osservazione si sia riempita di colore viola** prima di smettere di premere.
  - Vedrà una piccola porzione grigia nella finestra di osservazione. Questo è normale.

CONFERMARE



- Stacchi la penna preriempita dalla sede di iniezione.
  - La protezione gialla per l'ago scenderà a coprire l'ago.
  - Se la finestra di osservazione non si è riempita completamente di viola, chiami il medico, il farmacista o l'infermiere. Potrebbe non aver ricevuto l'intera dose del medicinale.

- Potrebbe vedere una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione. In tal caso, prema dell'ovatta o della garza sulla cute.

5) Getti via il materiale utilizzato

- Riponga la penna preriempita usata in un contenitore resistente alla perforazione, come un contenitore per oggetti appuntiti, immediatamente dopo l'uso.
  - Getti via il contenitore per oggetti appuntiti secondo la normativa locale.

- Il resto del materiale può essere gettato nei rifiuti domestici.