

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 IgG₁ che si lega all'integrina $\alpha_4\beta_7$ umana ed è 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 (TNF α).

Malattia di Crohn

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn 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 (TNF α).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Entyvio deve essere iniziato dietro indicazione e portato avanti sotto la supervisione di operatori sanitari specializzati nella diagnosi e nel trattamento della colite ulcerosa o della malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di allerta del paziente.

Posologia

Colite ulcerosa

Il regime posologico raccomandato di Entyvio è 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane e, successivamente, ogni otto settimane.

Se non si osserva un beneficio terapeutico entro la 10^a settimana si deve interrompere la terapia nei pazienti con colite ulcerosa (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 300 mg di Entyvio ogni quattro settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con Entyvio, 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 Entyvio, si può valutare la somministrazione ogni quattro settimane (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici, il periodo di interruzione del trattamento è stato esteso fino a un anno. Durante la 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).

Malattia di Crohn

Il regime posologico raccomandato di Entyvio è 300 mg da somministrarsi mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane e, successivamente, ogni otto settimane.

I pazienti con malattia di Crohn che non hanno manifestato una risposta potrebbero trarre beneficio dalla somministrazione di una dose di Entyvio alla 10^a settimana (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che rispondono al trattamento, la terapia deve essere proseguita ogni otto settimane, a partire dalla 14^a settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la terapia deve essere interrotta se non si osserva un beneficio terapeutico entro la 14^a 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 300 mg di Entyvio ogni quattro settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con Entyvio, 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 Entyvio, si può valutare la somministrazione ogni quattro settimane (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici, il periodo di interruzione del trattamento è stato esteso fino a un anno. Durante la 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).

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

Entyvio non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere quindi fornite raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Entyvio è solo per uso endovenoso. Prima della somministrazione endovenosa, deve essere ricostituito e ulteriormente diluito.

Entyvio 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 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 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 due 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.

Reazioni correlate all'infusione

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).

Se si verifica una 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 aumento di rischio di infezioni opportunistiche o infezioni per le quali l'intestino rappresenta una barriera difensiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Entyvio 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 Entyvio. Si deve esercitare cautela nel considerare l'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. Entyvio 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 si deve istituire un'appropriata terapia anti-tubercolosi in conformità con le raccomandazioni locali prima di iniziare la terapia con vedolizumab. 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, come evidenziato nel materiale educativo per i medici, e valutare, in questo caso, l'opportunità di un consulto neurologico. Al paziente deve essere consegnata la scheda di allerta (vedere paragrafo 4.2). 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 malattia 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. Si deve esercitare cautela nel valutare l'uso di Entyvio in questi pazienti.

I pazienti precedentemente esposti a natalizumab devono attendere normalmente almeno 12 settimane prima di iniziare la terapia con Entyvio, salvo diversa indicazione basata sulle condizioni cliniche del paziente.

Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di vedolizumab e di immunosoppressori biologici. L'uso di Entyvio in questi pazienti non è pertanto raccomandato.

Vaccini vivi e orali

In uno studio controllato con placebo condotto su volontari sani, una singola dose di vedolizumab da 750 mg non ha abbassato i tassi di immunità protettiva verso il virus dell'epatite B in soggetti che avevano ricevuto, per via intramuscolare, tre 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 Entyvio, 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 malattia di Crohn

In alcuni pazienti, l'induzione della remissione nella malattia 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. Si deve tenere in considerazione questo dato, soprattutto nei pazienti che presentano, al basale, una malattia severa attiva non precedentemente trattata con antagonisti del TNF α (vedere anche paragrafo 5.1.)

Le analisi esplorative di sottogruppi condotte negli studi clinici sulla malattia di Crohn suggeriscono che la somministrazione di vedolizumab a pazienti non trattati allo stesso tempo con corticosteroidi potrebbe rivelarsi meno efficace per l'induzione della remissione nella malattia 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 e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vedolizumab è stato studiato in pazienti adulti con colite ulcerosa e malattia 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 Entyvio (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.

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

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Entyvio 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. Gli effetti di vedolizumab sul lattante non sono noti. 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

Entyvio 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 rinofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, influenza e sinusite), cefalea, nausea, piressia, stanchezza, tosse, artralgia.

Sono state anche riportate reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (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 alla 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e molto raro ($< 1/10.000$). 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	Rinofaringite
	Comune	Bronchite, gastroenterite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, sinusite, faringite
	Non comune	Infezione delle vie respiratorie, candidiasi vulvovaginale, candidiasi orale, herpes zoster
	Molto raro	Infezione polmonare
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattica, shock anafilattico
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione(i) avversa(e)
Patologie dell'occhio	Molto raro	Visione annebbiata
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo, congestione nasale, tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Ascenso anale, ragadi anali, nausea, dispepsia, stipsi, distensione addominale, 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 agli arti
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia
	Non comune	Reazione in sede di infusione (che include: dolore in sede di infusione e irritazione in sede di infusione), reazione correlata all'infusione, brividi, sensazione di freddo

Descrizione di reazioni avverse selezionateReazioni correlate all'infusione

Negli studi controllati GEMINI I e II, il 4% dei pazienti trattati con vedolizumab 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 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 malattia 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 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 dopo la perdita della risposta.

Infezioni

Negli studi controllati GEMINI I e II il tasso di infezioni è stato di 0,85 per paziente-anno nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,70 per paziente-anno nei soggetti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in rinofaringite, 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 I e II, 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, sono state osservate infezioni gravi, tra cui tubercolosi, sepsi (talora fatale), sepsi da Salmonella, meningite da Listeria e colite da Citomegalovirus.

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 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, immunosoppressori selettivi;
codice ATC: L04AA33

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 della malattia di Crohn, entrambe patologie infiammatorie croniche immuno-mediate del tratto GI. Vedolizumab riduce l'infiammazione gastrointestinale nei pazienti con colite ulcerosa e malattia 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 malattia di Crohn, vedolizumab non aumentai 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, a dosi comprese tra 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 la 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 clinica

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab 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 con placebo, che ha valutato l'*endpoint* di efficacia alla 6^a settimana e alla 52^a settimana (GEMINI I). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o l'antagonista del TNF α 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 6^a settimana, 374 pazienti sono stati randomizzati in modalità doppio cieco (3:2) per ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alla settimana 0 e alla 2^a settimana. L'*endpoint* primario è stato la percentuale di pazienti con una risposta clinica alla 6^a settimana (definita come riduzione del punteggio Mayo totale pari a ≥ 3 punti e al $\geq 30\%$ 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 6^a settimana dello studio GEMINI I

Endpoint	Placebo	Vedolizumab
	n = 149	n = 225
Risposta clinica	26%	47%*
Remissione clinica [§]	5%	17% [†]
Cicatizzazione delle mucose [¶]	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[¶]Cicatizzazione delle mucose: sotto-punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 punto

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

Nello studio GEMINI I, due coorti di pazienti hanno ricevuto vedolizumab alla settimana 0 e alla 2^a 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 52^a settimana, 373 pazienti dalla coorte 1 e 2, che erano stati trattati con vedolizumab e avevano ottenuto una risposta clinica alla 6^a settimana, sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere uno dei seguenti regimi, iniziando dalla 6^a settimana: vedolizumab 300 mg ogni otto settimane, vedolizumab 300 mg ogni quattro settimane, oppure placebo ogni quattro settimane. Cominciando dalla 6^a settimana, i pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica e stavano ricevendo corticosteroidi, dovevano iniziare un regime di riduzione del dosaggio dei corticosteroidi. La proporzione di pazienti in remissione clinica alla 52^a 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 52^a settimana dello studio GEMINI I

Endpoint	Placebo n = 126*	Vedolizumab	
		Ogni 8 settimane n = 122	Vedolizumab Ogni 4 settimane n = 125
Remissione clinica	16%	42% [†]	45% [†]
Risposta clinica duratura [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatizzazione delle mucose	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 2^a settimana e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla 6^a settimana alla 52^a settimana.[†]p < 0,0001[‡]p < 0,001[§]p < 0,05[¶]Risposta clinica duratura: Risposta clinica alla 6^a e alla 52^a settimana[#]Remissione clinica duratura: Remissione clinica alla 6^a e alla 52^a settimana[▲]Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale, che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla 6^a settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52^a settimana. Il numero di pazienti era n = 72 per il placebo, n = 70 per vedolizumab ogni otto settimane e n = 73 per vedolizumab ogni quattro 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 TNF α . Tra questi pazienti, il 37% di quelli in terapia con vedolizumab ogni otto settimane, il 35% di quelli in terapia con vedolizumab ogni quattro settimane e il 5% di quelli in terapia con placebo ha conseguito una remissione clinica alla 52^a settimana. Miglioramenti nella risposta clinica duratura (47%, 43% e 16%),

cicatrizzazione delle mucose (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 TNF α e trattati, rispettivamente, con vedolizumab ogni otto settimane, vedolizumab ogni quattro settimane e placebo.

I pazienti che non hanno fatto osservare una risposta alla 6^a settimana sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni quattro settimane. Una risposta clinica basata sui punteggi Mayo parziali è stata conseguita alla 10^a settimana e alla 14^a 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 hanno perso la risposta a vedolizumab durante la terapia ogni otto settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni quattro settimane. In questi pazienti, una remissione clinica è stata raggiunta nel 25% dei soggetti alla 28^a settimana e alla 52^a settimana.

I pazienti che hanno conseguito una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2^a e che sono stati randomizzati per ricevere placebo (da 6 a-52 settimane) e che hanno perso la risposta alla terapia hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto, e ricevere vedolizumab ogni quattro 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 generale. 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 6^a settimana e alla 52^a 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-*).

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di vedolizumab per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa (punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn -*Crohn's Disease Activity Index-*, CDAI, compreso tra 220 e 450) sono state valutate in due studi (GEMINI II e III). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o antagonisti del TNF α (inclusi soggetti *non responder* primari). Era consentita la co-somministrazione orale di dosi stabilizzate di corticosteroidi, immunomodulatori e antibiotici.

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

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

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

Tabella 4. Risultati di efficacia degli studi GEMINI II e III, alla 6^a settimana e alla 10^a settimana

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

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

	Placebo n = 153*	Vedolizumab Ogni 8 settimane n = 154	Vedolizumab 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 2^a settimana e che sono stati randomizzati per ricevere placebo dalla 6^a alla 52^a 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 6^a settimana e si trovavano in remissione clinica alla 52^a settimana. Il numero di pazienti era n = 82 per il placebo, n = 82 per vedolizumab ogni otto settimane e n = 80 per vedolizumab ogni quattro settimane

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

Le analisi esplorative hanno valutato gli effetti della terapia concomitante con corticosteroidi e immunomodulatori sull'induzione della remissione con vedolizumab. La terapia in combinazione, soprattutto con corticosteroidi è risultata più efficace nell'induzione della remissione nella malattia di Crohn rispetto al solo vedolizumab o alla terapia concomitante con immunomodulatori, che hanno mostrato una differenza del tasso di remissione inferiore rispetto al placebo. Il tasso di remissione clinica rilevato nello studio GEMINI II alla 6^a 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 III, alla 6^a e 10^a 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 II, la metà circa dei pazienti non aveva risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNF α . Tra questi pazienti, il 28% di quelli in terapia con vedolizumab ogni otto settimane, il 27% di quelli in terapia con vedolizumab ogni quattro settimane e il 13% di quelli in terapia con placebo, ha conseguito una remissione clinica alla 52^a 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 II, i pazienti che non avevano dimostrato di rispondere alla 6^a settimana, sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni quattro settimane. Un aumento della risposta clinica è stato osservato alla 10^a settimana e alla 14^a 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 52^a settimana, in pazienti che erano risultati *non responder* alla 6^a settimana, ma che hanno conseguito una risposta alla 10^a settimana o alla 14^a settimana, indicano che i pazienti con malattia di Crohn *non responder* potrebbero trarre beneficio da una dose di vedolizumab alla 10^a settimana.

Nello studio GEMINI II, i pazienti che hanno perso la risposta a vedolizumab durante la terapia ogni otto settimane hanno potuto partecipare all'estensione dello studio in aperto e hanno ricevuto

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

I pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle settimane 0 e 2^a e che sono stati randomizzati a ricevere placebo (per 6-52 settimane) e hanno perso la risposta alla terapia hanno partecipato all'estensione dello studio in aperto e ricevuto vedolizumab ogni quattro 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 II, le analisi esplorative hanno mostrato miglioramenti clinicamente significativi nei gruppi trattati con vedolizumab ogni quattro settimane e ogni otto settimane e i miglioramenti sono stati significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo dal basale alla 52^a settimana, 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.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con vedolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per colite ulcerosa e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per le 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 malattia di Crohn attiva, da moderata a severa.

Nei pazienti trattati con 300 mg di vedolizumab mediante infusione endovenosa da 30 minuti alle settimane 0 e 2^a, le concentrazioni sieriche medie alla 6^a settimana sono state pari a 27,9 mcg/mL (Deviazione Standard, SD \pm 15,51) nella colite ulcerosa e pari a 26,8 mcg/mL (SD \pm 17,45) nella malattia di Crohn. A partire dalla 6^a settimana i pazienti hanno ricevuto 300 mg di vedolizumab ogni otto o quattro settimane. Nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 11,2 mcg/mL (SD \pm 7,24) e a 38,3 mcg/mL (SD \pm 24,43). Nei pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime allo stato stazionario sono state pari, rispettivamente, a 13,0 mcg/mL (SD \pm 9,08) e a 34,8 mcg/mL (SD \pm 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 indicano che vedolizumab ha una *clearance* corporea totale di circa 0,157 L/die e un'emivita sierica di 25 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 malattia 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 sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale cancerogeno, di tossicità alla riproduzione e allo 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 β_7 , 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 Entyvio 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 (all'interno del flaconcino) della soluzione ricostituita 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

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.
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.
 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

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 dei 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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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 dei 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 concordato 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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accertarsi che, prima del lancio, tutti i medici che prescriveranno/utilizzeranno Entyvio siano provvisti di un pacchetto informativo contenente:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo
- Materiale educativo per il medico
- Scheda di allerta del paziente.

Il materiale educativo per il medico dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- Valutare l'intera anamnesi del paziente, incluso l'eventuale utilizzo precedente o concomitante di medicinali biologici
- Non vi sono dati di studi clinici sull'uso di Entyvio in pazienti precedentemente trattati con natalizumab. In considerazione del noto rischio di sviluppo di PML in pazienti precedentemente esposti a natalizumab, prima di iniziare il trattamento con Entyvio, i medici devono attendere, normalmente, 12 settimane dopo l'ultima dose di natalizumab.
- I pazienti trattati con Entyvio devono essere monitorati per rilevare una nuova insorgenza o un peggioramento dei segni e sintomi neurologici, quali quelli elencati di seguito:
 - Progressiva debolezza a carico di un lato del corpo o movimenti goffi degli arti
 - Disturbo della visione
 - Alterazione del pensiero, della memoria e dell'orientamento, con conseguente stato confusionale e alterazioni della personalità
- Per ogni paziente che presenti segni e sintomi indicativi di PML, di nuova insorgenza o in peggioramento, si deve considerare un consulto neurologico presso un centro attrezzato per la diagnosi di PML.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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

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.
- Il medico le consegnerà anche una scheda di allerta del paziente che dovrà portare sempre con sé.

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

Entyvio contiene il principio attivo vedolizumab. Vedolizumab appartiene a un gruppo di medicinali biologici chiamati anticorpi monoclonali (MAb, dall'inglese *Monoclonal Antibodies*). Vedolizumab blocca una proteina presente sulla superficie dei globuli bianchi che provoca l'infiammazione nella colite ulcerosa e nella malattia di Crohn, riducendo di conseguenza l'entità dell'infiammazione.

Entyvio è usato per trattare segni e sintomi in adulti affetti da:

- colite ulcerosa attiva, da moderata a grave
- malattia di Crohn attiva, da moderata a grave.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso. Se ha la colite ulcerosa, le saranno prima prescritti altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o risulterà intollerante a questi medicinali, il medico potrebbe prescrivere Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto gastrointestinale. Se ha la malattia di Crohn, le saranno prima somministrati altri medicinali. Se non risponderà adeguatamente o risulterà intollerante a questi medicinali, il medico potrebbe prescrivere Entyvio per ridurre segni e sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Entyvio

Non le deve essere somministrato Entyvio:

- se è allergico a vedolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto un'infezione grave, ad esempio tubercolosi, infezione del sangue (sepsi), grave 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 sviluppa un'**infezione**, o ritiene di avere un'infezione, se manifesta 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 la sezione relativa alle reazioni all'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 una malattia di Crohn molto attiva, 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.

Se ha già assunto in precedenza natalizumab (un medicinale utilizzato per trattare la sclerosi multipla) o rituximab (un medicinale utilizzato per trattare alcuni tipi di tumore e l'artrite reumatoide), informi il medico, che 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 chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gli effetti di Entyvio sulle donne in stato di gravidanza non sono noti. Questo medicinale non è pertanto raccomandato durante la gravidanza a meno che lei e il medico stabiliate che 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.

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 sono insufficienti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Entyvio tenendo in

considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

Dose e frequenza

Il trattamento con Entyvio è lo stesso per la colite ulcerosa e per la malattia di Crohn.

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 nella 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 due), sarà monitorato durante l'infusione e per circa 1 ora dopo averla completata.

Se dimentica o salta la somministrazione 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 deve interrompere 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.

Possibili effetti indesiderati gravi includono reazioni all'infusione o reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 100) e infezioni (possono interessare fino a 1 persona su 10).

Informi il medico **immediatamente** se nota uno dei seguenti sintomi:

- respiro ansimante o difficoltà di respirazione
- orticaria
- prurito della pelle
- gonfiore
- sensazione di malessere

- dolore in sede di infusione
- arrossamento della pelle
- brividi o tremori
- febbre alta o eruzione cutanea

Di seguito sono elencati altri effetti indesiderati che potrebbe manifestare durante l'assunzione di Entyvio. 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):

- 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)

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
- fuoco di S. Antonio (herpes zoster)

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- infezione polmonare
- visione offuscata (perdita di nitidezza della vista)

- 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)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei 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 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 (all'interno del flaconcino) della soluzione ricostituita 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 o alterazione del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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 monoclorigrato, L-arginina clorigrato, 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

Produttore

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

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 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
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

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

България

Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 731 620 870

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel.: +34 917 14 99 00

spain@takeda.com**France**

Takeda France

Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Tel.: +354 535 7000

vistor@vistor.is**Italia**

Takeda Italia S.p.A

Tel.: +39 06 502601

Κύπρος

A.Potamitis Medicare Ltd

Τηλ: +357 22583333

info@potamitismedicare.com**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel.: +371 67840082

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh./Tel.: +358 20 746 5000

infoposti@takeda.com**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel.: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel.: +44 (0)1628 537 900

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 dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

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.
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.
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 (all'interno del flaconcino) della soluzione ricostituita 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.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per vedolizumab, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sulla base del plausibile meccanismo e del numero disponibile di segnalazioni spontanee di casi di herpes zoster, il PRAC è giunto alla conclusione che le informazioni sul medicinale debbano essere aggiornate aggiungendo l'herpes zoster come una nuova reazione avversa al farmaco, con frequenza non comune.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su vedolizumab, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente vedolizumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.