

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.

Na reconstitutie bevat elke ml 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab is een gehumaniseerd IgG₁-monoklonaal antilichaam dat bindt aan het humane $\alpha_4\beta_7$ -integrine en wordt geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte, gelyofiliseerde koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactor-alfa-antagonist (TNF α -antagonist).

Ziekte van Crohn

Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactor-alfa-antagonist (TNF α -antagonist).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Entyvio moet worden gestart door en onder toezicht staan van gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in de diagnose en behandeling van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten de bijsluiters en de patiëntenwaarschuwingskaart krijgen.

Dosering

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen dosisschema van Entyvio is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, op week nul, twee en zes, en daarna om de acht weken.

Voortgezette therapie bij patiënten met colitis ulcerosa dient zorgvuldig te worden heroverwogen als er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen tegen week 10 (zie rubriek 5.1).

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar Entyvio 300 mg elke vier weken.

Bij patiënten die een respons hadden op behandeling met Entyvio, kunnen corticosteroïden worden verlaagd en/of stopgezet in overeenstemming met de standaardzorg.

Herbehandeling

Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met Entyvio opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de vier weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal één jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Ziekte van Crohn

Het aanbevolen dosisschema van Entyvio is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, op week nul, twee en zes, en daarna om de acht weken.

Patiënten met de ziekte van Crohn die geen respons hebben vertoond, kunnen baat vinden bij een dosis Entyvio op week 10 (zie rubriek 4.4). De therapie moet vanaf week 14 om de acht weken worden voortgezet bij patiënten die een respons vertonen.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn dient de therapie niet te worden voortgezet als er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen tegen week 14 (zie rubriek 5.1).

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar Entyvio 300 mg elke vier weken.

Bij patiënten die een respons hadden op behandeling met Entyvio, kunnen corticosteroïden worden verlaagd en/of stopgezet in overeenstemming met de standaardzorg.

Herbehandeling

Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met Entyvio opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de vier weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal één jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van vedolizumab bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast. Farmacokinetische analyses van de populatie toonden geen effect van leeftijd aan (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Entyvio is niet onderzocht bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Entyvio is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verder verdund vóór intraveneuze toediening. Voor instructies, zie rubriek 6.6.

Entyvio wordt toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten. Patiënten moeten tijdens en na infusie onder toezicht blijven (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve ernstige infecties, zoals tuberculose, sepsis, cytomegalovirus, listeriosis en opportunistische infecties, zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vedolizumab moet toegediend worden in een zorgsetting die is uitgerust voor behandeling van acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, voor het geval die zich voordoen. Geschikte monitoring- en medische ondersteuningsmaatregelen moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik wanneer vedolizumab wordt toegediend. Alle patiënten moeten tijdens elke infusie voortdurend onder toezicht blijven. Tijdens de eerste twee infusies, moeten ze gedurende ongeveer twee uur na voltooiing van de infusie worden opgevolgd voor klachten en symptomen van acute overgevoeligheidsreacties. Voor alle volgende infusies moeten patiënten gedurende ongeveer één uur na voltooiing van de infusie onder toezicht blijven.

Infusiegerelateerde reacties

In klinisch onderzoek zijn infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoeligheidsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matige van aard was (zie rubriek 4.8).

Als een ernstige IRR, anafylactische reactie of andere ernstige reactie voorkomt, moet toediening van Entyvio onmiddellijk worden stopgezet en een aangewezen behandeling worden ingesteld (bijvoorbeeld epinefrine en antihistaminica) (zie rubriek 4.3).

Als een lichte tot matige IRR voorkomt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of onderbroken en een aangewezen behandeling worden ingesteld. Zet de infusie voort zodra de lichte of matige IRR afneemt. Artsen moeten voorafgaande behandeling overwegen (bijvoorbeeld met een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol) voordat de volgende infusie plaatsvindt voor patiënten met een voorgeschiedenis van lichte tot matige IRR op vedolizumab om hun risico's tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8).

Infecties

Vedolizumab is een darmselectieve integrineantagonist waarvan geen systemische immunosuppressieve werking is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties of infecties waarvoor de darm een defensieve barrière is (zie rubriek 4.8). Behandeling met Entyvio mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en artsen moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met Entyvio. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten voor, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties. Entyvio is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart, moeten patiënten in overeenstemming met de lokale klinische praktijk worden gescreend op tuberculose. Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet een geschikte behandeling worden gestart met een anti-tuberculosebehandeling in overeenstemming met de lokale aanbevelingen, voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart. Bij patiënten die met TB worden gediagnosticeerd tijdens behandeling met vedolizumab, moet behandeling met vedolizumab worden stopgezet totdat de TB-infectie is verdwenen.

Sommige integrineantagonisten en sommige systemische immunosuppressiva zijn geassocieerd met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML); dat is een zeldzame en vaak fatale opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het John Cunningham-virus (JC-virus). Door te binden aan het $\alpha_4\beta_7$ -integrine dat tot expressie komt op *gut-homing* lymfocyten oefent vedolizumab een immunosuppressief effect uit op de darm. Hoewel geen systemisch immunosuppressief effect werd waargenomen bij gezonde personen, zijn de effecten op de functie van het systemische immuunsysteem bij patiënten met een inflammatoire darmziekte niet bekend.

In klinisch onderzoek met vedolizumab zijn geen gevallen van PML gemeld, maar beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of verergerende neurologische klachten en symptomen, zoals vermeld in het educatief materiaal voor artsen, en moeten, als deze voorkomen, neurologische verwijzing overwegen. De patiënt moet een patiëntenwaarschuwingskaart krijgen (zie rubriek 4.2). Als PML wordt vermoed, mag behandeling met vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet.

Maligniteiten

Het risico op maligniteit is groter bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteit vergroten (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van *biologicals*

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek met vedolizumab voor patiënten die eerder zijn behandeld met natalizumab of rituximab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van Entyvio bij deze patiënten wordt overwogen.

Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan natalizumab moeten normaal minstens 12 weken wachten voordat behandeling met Entyvio wordt ingesteld, tenzij anders geïndiceerd door de klinische toestand van de patiënt.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van vedolizumab met biologische immunosuppressiva. Daarom wordt het gebruik van Entyvio bij deze patiënten niet aanbevolen.

Levende en orale vaccins

In een placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde een enkele dosis van 750 mg vedolizumab niet in een daling van de percentages van beschermende immuniteit voor het hepatitis B-virus bij personen die met drie doses van recombinant hepatitis B-oppervlakteantigeen intramusculair waren gevaccineerd. Personen die aan vedolizumab waren blootgesteld, hadden lagere

seroconversiepercentages na toediening van een gedood, oraal choleravaccin. De invloed op andere orale en nasale vaccins is niet bekend. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met Entyvio wordt ingesteld. Patiënten die met vedolizumab worden behandeld, mogen niet-levende vaccins blijven krijgen. Er zijn geen gegevens over de secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die vedolizumab krijgen. Toediening van het influenzavaccin moet met een injectie worden gegeven, in overeenstemming met de gebruikelijke, klinische praktijk. Andere levende vaccins kunnen tegelijkertijd met vedolizumab worden toegediend, maar dan uitsluitend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Inductie van remissie van ziekte van Crohn

Inductie van remissie van ziekte van Crohn kan bij sommige patiënten tot 14 weken duren. De redenen hiervoor zijn niet volledig bekend en zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Dit dient in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten met ernstige, actieve ziekte bij aanvang die niet eerder behandeld werden met TNF α -antagonisten.

Exploratieve analyses bij subgroepen uit het klinisch onderzoek naar ziekte van Crohn suggereren dat vedolizumab toegediend aan patiënten zonder gelijktijdige behandeling met corticosteroiden minder effectief kan zijn voor inductie van remissie bij de ziekte van Crohn dan bij patiënten die reeds gelijktijdig corticosteroiden krijgen toegediend (ongeacht gelijktijdig gebruik van immunomodulators; zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vedolizumab is onderzocht bij volwassen patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden, immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat) en aminosalicylaten. Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat gelijktijdige toediening van dergelijke middelen geen klinisch betekenisvol effect had op de farmacokinetiek van vedolizumab. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van vedolizumab op de farmacokinetiek van vaak tegelijkertijd toegediende geneesmiddelverbindingen.

Vaccinaties

Levende vaccines, in het bijzonder levende orale vaccins, moeten bij gelijktijdige toediening met Entyvio met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt ten eerste aanbevolen om effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten gedurende minstens 18 weken na de laatste behandeling met Entyvio.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vedolizumab bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Entyvio mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor zowel de moeder als de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vedolizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of na inname systemisch wordt geabsorbeerd.

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat vedolizumab in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Omdat antilichamen van de moeder (IgG) in de moedermelk worden uitgescheiden, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Entyvio moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van vedolizumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet formeel geëvalueerd in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid is gemeld bij een klein aantal patiënten. Daarom kan Entyvio een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Vedolizumab is onderzocht in drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met colitis ulcerosa (GEMINI I) of de ziekte van Crohn (GEMINI II en III). In twee gecontroleerde onderzoeken (GEMINI I en II) waaraan 1.434 patiënten deelnamen die 300 mg vedolizumab kregen op week 0, week 2 en daarna om de acht weken of om de vier weken vanaf week 6 gedurende maximaal 52 weken, en 297 patiënten die placebo kregen gedurende maximaal 52 weken, werden bijwerkingen gemeld bij 84% van de met vedolizumab behandelde patiënten en 78% van de met placebo behandelde patiënten. Gedurende een periode van 52 weken had 19% van de met vedolizumab behandelde patiënten ernstige bijwerkingen ten opzichte van 13% van de met placebo behandelde patiënten. In de klinische fase 3-onderzoeken zijn soortgelijke percentages van bijwerkingen waargenomen in de doseringsgroepen van om de acht weken en om de vier weken. Het percentage patiënten dat de behandeling heeft gestaakt vanwege bijwerkingen bedroeg 9% voor de met vedolizumab behandelde patiënten en 10% voor de met placebo behandelde patiënten. In de gecombineerde onderzoeken van GEMINI I en II waren de bijwerkingen die bij $\geq 5\%$ voorkwamen: nausea, nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, artralgie, pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn, hoesten. Infusiegerelateerde reacties zijn gemeld bij 4% van de patiënten die vedolizumab kregen.

In het korter (10 weken) durende placebogecontroleerde inductieonderzoek, GEMINI III, waren de soorten bijwerkingen die zijn gemeld vergelijkbaar, maar ze traden minder frequent op dan in de langere, 52 weken durende onderzoeken.

Nog eens 279 patiënten werden behandeld met vedolizumab in week 0 en week 2, en daarna met placebo gedurende maximaal 52 weken. Van deze patiënten had 84% bijwerkingen en 15% ernstige bijwerkingen.

Patiënten (n=1.822) die eerder in fase 2- of fase 3-onderzoeken met vedolizumab waren opgenomen, kwamen in aanmerking voor opname in een lopend open-label onderzoek en kregen 300 mg vedolizumab om de vier weken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en na het op de markt brengen en wordt vermeld volgens systeem/orgaanklasse. Binnen de systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen vermeld onder de volgende frequentie categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Bronchitis, gastro-enteritis, bovensteluchtweginfectie, griep, sinusitis, faryngitis
	Soms	Luchtweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis
	Zeer zelden	Pneumonie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Wazig zien
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Anaal abces, anusfissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroïden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtzweet, acne
	Soms	Folliculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in de ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie
	Soms	Reactie op infuusplaats (waaronder: pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats), infusiegerelateerde reactie, koude rillingen, het koud hebben

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI I en II had 4% van de met vedolizumab behandelde patiënten en 3% van de met placebo behandelde patiënten een bijwerking die door de onderzoeker werd gedefinieerd als een infusiegerelateerde reactie (IRR) (zie rubriek 4.4). Geen enkele voorkeursterm, gerapporteerd als een IRR, kwam voor bij een percentage van meer dan 1%. De meerderheid van de IRR's waren licht of matige van aard en $< 1\%$ resulteerde in stopzetting van de onderzoeksbehandeling. De waargenomen IRR's verdwenen doorgaans met geen of minimale interventie na de infusie. De meeste infusiegerelateerde reacties kwamen voor in de eerste 2 uur. Van die patiënten die infusiegerelateerde reacties hadden, hadden die welke een dosis vedolizumab hadden gekregen, meer infusiegerelateerde reacties in de eerste twee uur dan de met placebo behandelde

patiënten die infusiegerelateerde reacties hadden. De meeste infusiegerelateerde reacties waren niet ernstig en kwamen voor tijdens de infusie of in het eerste uur na voltooiing van de infusie.

Eén ernstige bijwerking van IRR werd gerapporteerd bij een patiënt met de ziekte van Crohn tijdens de tweede infusie (gemelde symptomen waren dyspnoe, bronchospasme, urticaria, overmatig blozen, rash, verhoogde bloeddruk en verhoogde hartfrequentie) en werd met succes behandeld door stopzetting van de infusie en door behandeling met een antihistaminicum en intraveneus hydrocortison. Bij patiënten die vedolizumab kregen op week 0 en 2, en daarna placebo, werd geen stijging van het percentage van IRR waargenomen bij herbehandeling met vedolizumab na verlies van respons.

Infecties

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI I en II bedroeg het percentage van infecties 0,85 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,70 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. De infecties bestonden voornamelijk uit nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, sinusitis en urineweginfecties. De meeste patiënten zetten de behandeling met vedolizumab voort nadat de infectie verdwenen was.

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI I en II bedroeg het percentage van ernstige infecties 0,07 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,06 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. Na verloop van tijd was er geen significante stijging in het percentage van ernstige infecties.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken bij volwassenen met vedolizumab zijn ernstige infecties gemeld, waaronder tuberculose, sepsis (sommige fataal), salmonella-sepsis, Listeria-meningitis en cytomegaloviruscolitis.

Immunogeniciteit

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI I en II vertoonde vedolizumab een percentage voor immunogeniciteit van 4% (56 van de 1.434 patiënten die continu werden behandeld met vedolizumab waren positief voor anti-vedolizumabantilichamen in de loop van de behandeling). Negen van de 56 patiënten waren aanhoudend positief (positief voor anti-vedolizumabantilichamen bij twee of meer onderzoeksbezoeken) en 33 patiënten ontwikkelden neutraliserende anti-vedolizumabantilichamen.

De frequentie van anti-vedolizumabantilichamen gedetecteerd bij patiënten 16 weken na de laatste dosis van vedolizumab (ongeveer vijf halfwaardetijden na de laatste dosis) bedroeg ongeveer 10% in GEMINI I en II.

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI I en II was 5% (3 van de 61) van de patiënten die een bijwerking hadden die door de onderzoeker werd beoordeeld als een IRR, aanhoudend positief voor anti-vedolizumabantilichamen.

In het algemeen was er geen duidelijk verband tussen ontwikkeling van anti-vedolizumabantilichamen en de klinische respons of bijwerkingen. Het aantal patiënten dat anti-vedolizumabantilichamen ontwikkelde, was echter te beperkt om een definitieve beoordeling te geven.

Maligniteit

In het algemeen duiden de resultaten van het klinische programma tot nu toe niet op een verhoogd risico op maligniteit bij behandeling met vedolizumab; het aantal maligniteiten was echter klein en langdurige blootstelling was beperkt. Veiligheidsevaluaties op lange termijn lopen nog.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot 10 mg/kg (ongeveer 2,5 maal de aanbevolen dosis) zijn toegediend in klinisch onderzoek. In klinisch onderzoek is geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA33

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Vedolizumab is een darmselectief immunosuppressief *biological*. Het is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan het $\alpha_4\beta_7$ -integrine, dat bij voorkeur tot expressie komt op *gut-homing* T-helperlymfocyten. Door te binden aan $\alpha_4\beta_7$ op bepaalde lymfocyten, remt vedolizumab de adhesie van deze cellen aan *mucosale-adressin-cel-adhesiemolecule-1* (MAdCAM-1), maar niet aan *vasculaire-cel-adhesiemolecule-1* (VCAM-1). MAdCAM-1 wordt voornamelijk tot expressie gebracht op endotheelcellen van de darm en speelt een essentiële rol bij migratie van T-lymfocyten naar de weefsels van het maag-darmkanaal. Vedolizumab bindt niet aan en remt evenmin de functie van de $\alpha_4\beta_1$ - en $\alpha_E\beta_7$ -integrines.

Het $\alpha_4\beta_7$ -integrine komt tot expressie op een afzonderlijke subset van geheugen-T-lymfocyten die bij voorkeur migreren naar het maag-darmkanaal en een ontsteking veroorzaken die kenmerkend is voor colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, die beide chronische, inflammatoire, immunologisch gemedieerde aandoeningen zijn van het maag-darmkanaal. Vedolizumab vermindert de gastro-intestinale ontsteking bij patiënten met colitis ulcerosa. Door remming van de interactie van $\alpha_4\beta_7$ met MAdCAM-1 door vedolizumab wordt transmigratie van *gut-homing* geheugen-T-lymfocyten door het vasculaire endotheel naar parenchymweefsel bij niet-humane primaten verhinderd en werd een omkeerbare, 3-voudige toename van deze cellen in perifere bloed geïnduceerd. De muriene precursor van vedolizumab verlichtte gastro-intestinale ontsteking bij Pinché-aapjes met colitis, een model van colitis ulcerosa.

Bij gezonde personen, patiënten met colitis ulcerosa of patiënten met de ziekte van Crohn veroorzaakt vedolizumab geen toename van neutrofielen, basofielen, eosinofielen, B-helperlymfocyten en cytotoxische T-lymfocyten, het totale aantal geheugen-T-lymfocyten, monocytten of naturalkillercellen in het perifere bloed, waarbij geen leukocytose werd waargenomen.

Vedolizumab had geen effect op de immuunbewaking en ontsteking van het centrale zenuwstelsel bij experimentele auto-immune encefalomyelitis bij niet-humane primaten, een model van multiple sclerose. Vedolizumab had geen effect op immuunresponsen op antigene provocatie in de dermis en spier (zie rubriek 4.4). Vedolizumab remde echter wel een immuunrespons op een gastro-intestinale antigene provocatie bij gezonde, humane vrijwilligers (zie rubriek 4.4).

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek met vedolizumab bij doses die varieerden van 2 tot 10 mg/kg werd bij patiënten > 95% verzadiging van $\alpha_4\beta_7$ -receptoren waargenomen op subsets van circulerende lymfocyten, die een rol spelen bij de immuunbewaking van de darm.

Vedolizumab had geen effect op CD4⁺- en CD8⁺-migratie naar het CZS, zoals wordt aangetoond door de afwezigheid van verandering in de verhouding van CD4⁺/CD8⁺ in cerebrosпинаal vocht voor en na toediening van vedolizumab bij gezonde, humane vrijwilligers. Deze gegevens stemmen overeen met

onderzoek bij niet-humane primaten, waarin geen effecten zijn waargenomen op immuunbewaking van het CZS.

Klinische werkzaamheid

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore ≥ 2) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd op week 6 en week 52 (GEMINI I). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulators en/of de TNF α -antagonist infliximab (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immunomodulators waren toegelaten.

Voor de evaluatie van de eindpunten op week 6 werden 374 patiënten op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (3:2) naar 300 mg vedolizumab of placebo op week 0 en week 2. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een klinische respons (gedefinieerd als een afname in complete Mayo-score met ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van de aanvangsscore met een bijhorende afname in subscore voor rectale bloeding met ≥ 1 punt of absolute subscore voor rectale bloeding met ≤ 1 punt) op week 6. Tabel 2 geeft de resultaten van de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten weer.

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten op week 6 van GEMINI I

Eindpunt	Placebo N=149	Vedolizumab N=225
Klinische respons	26%	47%*
Klinische remissie [§]	5%	17% [†]
Mucosaal herstel [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Klinische remissie: Complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt

[¶]Mucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt

Het gunstige effect van vedolizumab op de klinische respons, de remissie en het mucosaal herstel is waargenomen bij zowel patiënten die nog niet eerder waren blootgesteld aan een TNF α -antagonist als bij patiënten bij wie een voorafgaande therapie met een TNF α -antagonist had gefaald.

In GEMINI I kregen twee cohorten van patiënten vedolizumab op week 0 en week 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren op week 52 werden 373 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt op week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de acht weken, 300 mg vedolizumab om de vier weken of placebo om de vier weken. Vanaf week 6 moesten patiënten die een klinische respons hadden bereikt en die corticosteroïden kregen starten met een afbouwschema voor corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie op week 52. Tabel 3 geeft de resultaten voor de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten op week 52 van GEMINI I

Eindpunt	Placebo	Vedolizumab	Vedolizumab
	N = 126*	Om de 8 weken N = 122	Om de 4 weken N = 125
Klinische remissie	16%	42% [†]	45% [†]
Duurzame klinische respons [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Mucosaal herstel	20%	52% [†]	56% [†]
Duurzame klinische remissie [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Corticosteroidvrije klinische remissie [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen op week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.

[†]p<0,0001

[‡]p<0,001

[§]p<0,05

[¶]Duurzame klinische respons: klinische respons op week 6 en 52

[#]Duurzame klinische remissie: klinische remissie op week 6 en 52

[▲]Corticosteroidvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten en corticosteroiden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren op week 52. Het aantal patiënten bedroeg n=72 voor placebo, n=70 voor vedolizumab om de acht weken en n=73 voor vedolizumab om de vier weken

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij ongeveer een derde van de patiënten had een voorafgaande therapie met een TNF α -antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 37% die vedolizumab om de acht weken kregen, 35% die vedolizumab om de vier weken kregen en 5% die placebo kregen, klinische remissie op week 52. Verbeteringen in duurzame klinische respons (47%, 43%, 16%), mucosaal herstel (42%, 48%, 8%), duurzame klinische remissie (21%, 13%, 3%) en corticosteroidvrije klinische remissie (23%, 32%, 4%) zijn waargenomen bij de populatie bij wie de voorafgaande TNF α -antagonist had gefaald en die behandeld werd met respectievelijk vedolizumab om de acht weken, vedolizumab om de vier weken en placebo.

Patiënten die geen respons vertoonden op week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de vier weken. Klinische respons aan de hand van partiële Mayo-scores werd bereikt op week 10 en week 14 door hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 32% en 39%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 15% en 21%).

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de acht weken werden behandeld, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de vier weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 25% van de patiënten op week 28 en week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab op week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de vier weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 45% van de patiënten tegen week 28 en bij 36% van de patiënten tegen week 52.

In dit open-label vervolgonderzoek zijn de voordelen van behandeling met vedolizumab, zoals beoordeeld met de partiële Mayo-score, klinische remissie en klinische respons, aangetoond tot 124 weken.

Health-related quality of life (HRQOL) werd beoordeeld aan de hand van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), een ziektespecifieke vragenlijst, en de algemene vragenlijsten SF-36 en EQ-5D. Uit een exploratieve analyse blijkt dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor vedolizumab-groepen. De verbeteringen waren aanzienlijk groter dan bij de placebogroep op week 6 en week 52 voor EQ-5D- en EQ-5D VAS-scores, alle subschalen van IBDQ (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie), alsook alle subschalen

van SF-36, met inbegrip van de *Physical Component Summary* (PCS) en *Mental Component Summary* (MCS).

Ziekte van Crohn

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn (*Crohn's Disease Activity Index score* [CDAI-score] van 220 tot 450) zijn geëvalueerd in twee onderzoeken (GEMINI II en III). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroiden, immunomodulatoren en/of TNF α -antagonisten (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale corticosteroiden, immunomodulatoren en antibiotica waren toegelaten.

Het GEMINI II-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij werkzaamheidseindpunten werden geëvalueerd op week 6 en week 52. Patiënten (n=368) werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (3:2) naar twee doses van 300 mg vedolizumab of placebo op week 0 en week 2. De twee primaire eindpunten waren het percentage patiënten in klinische remissie (gedefinieerd als CDAI-score \leq 150 punten) op week 6 en het percentage patiënten met een versterkte klinische respons (gedefinieerd als een daling van \geq 100 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) op week 6 (zie tabel 4).

In GEMINI II waren er twee cohorten van patiënten die vedolizumab kregen op week 0 en 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren op week 52 werden 461 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt (gedefinieerd als een daling met \geq 70 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) op week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de acht weken, 300 mg vedolizumab om de vier weken of placebo om de vier weken. Patiënten die op week 6 klinische respons vertoonden, moesten starten met het afbouwen van corticosteroiden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie op week 52 (zie tabel 5).

Het GEMINI III-onderzoek was een tweede, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat de werkzaamheid evalueerde op week 6 en week 10 in de subgroep van patiënten, gedefinieerd als patiënten bij wie ten minste één conventionele therapie had gefaald en een therapie met een TNF α -antagonist (met inbegrip van primaire *non-responders*), alsook de algemene populatie, die ook bestond uit patiënten bij wie ten minste één conventionele therapie had gefaald en die nog niet waren behandeld met een TNF α -antagonist. Patiënten (n=416), waarvan ongeveer 75% patiënten bij wie een TNF α -antagonist had gefaald, werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1) naar 300 mg vedolizumab of placebo op week 0, 2 en 6. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie op week 6 bij de subpopulatie bij wie een TNF α -antagonist had gefaald. Hoewel niet werd voldaan aan het primaire eindpunt, blijkt uit exploratieve analyses dat klinisch betekenisvolle resultaten zijn waargenomen, zoals vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI II- en GEMINI III-onderzoek op week 6 en week 10

Eindpunt onderzoek	Placebo	Vedolizumab
GEMINI II-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Verandering CRP-gehalte in serum op week 6 t.o.v. de aanvangswaarde, mediaan (mcg/ml)		
Algemeen [‡]	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
GEMINI III-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinische remissie, week 10		
Algemeen	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Aanhoudende klinische remissie ^{#¶}		
Algemeen	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p<0,05

[†]niet statistisch significant

[‡]secundair eindpunt te beschouwen als exploratief met vooraf vastgelegde statistische testprocedure

[§]niet statistisch significant, waardoor de andere eindpunten niet statistisch zijn getest

[¶]n=157 voor placebo en n=158 voor vedolizumab

[#]Aanhoudende klinische remissie: klinische remissie op week 6 en 10

[^]Exploratief eindpunt

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI II op week 52

	Placebo N=153*	Vedolizumab Om de 8 weken N=154	Vedolizumab Om de 4 weken N=154
Klinische remissie	22%	39% [†]	36% [‡]
Versterkte klinische respons	30%	44% [‡]	45% [‡]
Corticosteroidvrije klinische remissie [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Duurzame klinische remissie [¶]	14%	21%	16%

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen op week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.

[†]p<0,001

[‡]p<0,05

[§]Corticosteroidvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten en corticosteroiden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren op week 52. Het aantal patiënten bedroeg n=82 voor placebo, n=82 voor vedolizumab om de acht weken en n=80 voor vedolizumab om de vier weken

[¶]Duurzame klinische remissie: klinische remissie bij ≥ 80% van de onderzoeksbezoeken, met inbegrip van het laatste bezoek (week 52)

Exploratieve analyses onderzochten de effecten van gelijktijdig toegediende corticosteroiden en immunomodulatoren op de inductie van remissie van de ziekte van Crohn. Gelijktijdige behandeling, meer bepaald met corticosteroiden, bleek effectiever te zijn naar inductie van remissie van de ziekte van Crohn dan vedolizumab alleen of met gelijktijdige toediening van immunomodulatoren, wat een kleiner verschil in de mate van remissie toonde dan placebo. De mate van klinische remissie in GEMINI II op week 6 was 10% (verschil met placebo 2%, 95% BI: -6, 10) zonder toediening van corticosteroiden in vergelijking met 20% (verschil met placebo 14%, 95% BI: -1, 29) met gelijktijdige toediening van corticosteroiden. In GEMINI III op week 6 en 10 was de mate van klinische remissie respectievelijk 18% (verschil met placebo 3%, 95% BI: -7, 13) en 22% (verschil met placebo 8%, 95% BI: -3, 19) zonder toediening van corticosteroiden in vergelijking met respectievelijk 20% (verschil met placebo 11%, 95% BI: 2, 20) en 35% (verschil met placebo 23%, 95% BI: 12, 33) met gelijktijdige toediening van corticosteroiden; Deze effecten werden tevens met of zonder gelijktijdige toediening van immunomodulatoren waargenomen.

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij GEMINI II had bij ongeveer de helft van de patiënten eerder therapie met een TNF α -antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 28% die vedolizumab om de acht weken kreeg, 27% die vedolizumab om de vier weken kreeg en 13% die placebo kreeg, klinische remissie op week 52. Versterkte klinische respons werd bereikt bij respectievelijk 29%, 38% en 21%, en corticosteroidvrije klinische remissie werd bereikt bij respectievelijk 24%, 16% en 0%.

Patiënten die bij GEMINI II geen respons vertoonden op week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de vier weken. Versterkte klinische respons werd waargenomen op week 10 en week 14 bij hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 16% en 22%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 7% en 12%). Er was geen klinisch betekenisvol verschil in klinische remissie tussen de behandelingsgroepen op deze tijdpunten. Analyses van klinische remissie op week 52 bij patiënten die *non-responders* waren op week 6, maar die een respons bereikten op week 10 of week 14, duiden erop dat patiënten met de ziekte van Crohn die *non-responders* waren voordeel kunnen hebben van een dosis vedolizumab op week 10.

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de acht weken werden behandeld in GEMINI II, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de vier weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 23% van de patiënten op week 28 en bij 32% van de patiënten op week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab op week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer

vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de vier weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 46% van de patiënten na 28 weken en bij 41% van de patiënten na 52 weken.

In dit open-label vervolgonderzoek werden een klinische remissie en klinische respons waargenomen bij patiënten tot 124 weken.

Exploratieve analyse toonde aan dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor de groepen van vedolizumab om de vier weken en om de acht weken in GEMINI II en de verbeteringen waren significant groter dan bij de placebogroep tussen de aanvangsscores en de EQ-5D-score, EQ-5D VAS-score, totale IBDQ-score en IBDQ-subschalen van darmsymptomen en systemische functie op week 52.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Entyvio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van enkelvoudige dosis en meervoudige doses van vedolizumab zijn onderzocht bij gezonde personen en bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.

Bij patiënten die 300 mg vedolizumab kregen toegediend in de vorm van een 30 minuten durende, intraveneuze infusie op week 0 en 2, bedroegen op week 6 de gemiddelde serumdalconcentraties 27,9 mcg/ml (SD ± 15,51) bij colitis ulcerosa en 26,8 mcg/ml (SD ± 17,45) bij de ziekte van Crohn. Vanaf week 6 kregen patiënten 300 mg vedolizumab om de acht of vier weken. Bij patiënten met colitis ulcerosa bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 11,2 mcg/ml (SD ± 7,24) en 38,3 mcg/ml (SD ± 24,43). Bij patiënten met de ziekte van Crohn bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 13,0 mcg/ml (SD ± 9,08) en 34,8 mcg/ml (SD ± 22,55).

Distributie

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat het distributievolume van vedolizumab ongeveer 5 liter is. De binding van vedolizumab aan plasma-eiwit is niet onderzocht. Vedolizumab is een therapeutisch monoklonaal antilichaam en verwacht wordt dat het niet aan plasma-eiwitten bindt.

Vedolizumab gaat niet door de bloed-hersenbarrière na intraveneuze toediening. Intraveneuze toediening van 450 mg vedolizumab is niet gedetecteerd in het cerebrospinaal vocht van gezonde personen.

Eliminatie

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat vedolizumab een totale lichaamsklaring heeft van ongeveer 0,157 l/dag en een serumhalfwaardetijd van 25 dagen. De exacte eliminatieroute van vedolizumab is niet bekend. Uit farmacokinetische analyses van de populatie blijkt dat, hoewel een laag albuminegehalte, een hoger lichaamsgewicht, een voorafgaande behandeling met anti-TNF-geneesmiddelen en de aanwezigheid van anti-vedolizumabantilichamen de klaring van vedolizumab kunnen doen toenemen, de omvang van hun effecten niet als klinisch relevant moet worden beschouwd.

Lineariteit

Vedolizumab vertoonde lineaire farmacokinetiek bij serumconcentraties van meer dan 1 mcg/ml.

Speciale populaties

Op basis van farmacokinetische analyses van de populatie heeft leeftijd geen invloed op de klaring van vedolizumab bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van vedolizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, alsook reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Langetermijnonderzoek met vedolizumab bij dieren ter beoordeling van het carcinogene potentieel is niet uitgevoerd, omdat farmacologisch responsieve modellen op monoklonale antilichamen niet bestaan. In een farmacologisch responsieve soort (cynomolgus-ape) was er geen bewijs van cellulaire hyperplasie of systemische immunomodulatie die mogelijk kon worden geassocieerd met oncogenese in 13 en 26 weken durende toxicologische onderzoeken. Bovendien werden geen effecten van vedolizumab waargenomen op de proliferatieve snelheid of cytotoxiciteit van een humane tumorcellijn waarbij het $\alpha_4\beta_7$ -integrine *in vitro* tot expressie wordt gebracht.

Er is geen specifiek dieronderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met vedolizumab. Er kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over de mannelijke voortplantingsorganen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-ape, maar door het ontbreken van binding van vedolizumab aan mannelijk voortplantingsweefsel bij de aap en de mens, en de intacte mannelijke vruchtbaarheid waargenomen bij β_7 -integrine-*knockout*-muizen, wordt niet verwacht dat vedolizumab een effect zal hebben op de mannelijke vruchtbaarheid.

Toediening van vedolizumab bij drachtige cynomolgus-ape tijdens het grootste deel van de dracht resulteerde niet in bewijs van effecten op teratogeniciteit, pre- of postnatale ontwikkeling bij jongen tot de leeftijd van 6 maanden. Op dag 28 na de geboorte werden lage gehalten (< 300 mcg/l) vedolizumab gedetecteerd in de melk van 3 van 11 cynomolgus-ape die werden behandeld met 100 mg/kg vedolizumab, toegediend om de 2 weken, en niet bij dieren die 10 mg/kg kregen. Het is niet bekend of vedolizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
L-argininehydrochloride
sucrose
polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C - 8°C. De stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossing in 0,9% natriumchlorideoplossing in de infusiezak is aangetoond gedurende 12 uur bij 20°C - 25°C of 24 uur bij 2°C - 8°C.

De gecombineerde stabiliteit bij gebruik van Entyvio in de injectieflacon en infusiezak met 0,9% natriumchlorideoplossing bedraagt in totaal 12 uur bij 20°C - 25°C of 24 uur bij 2°C - 8°C..

Een 24-uurs periode kan voor de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon tot 8 uur bij 2°C-8°C en voor de verdunde oplossing in de infusiezak tot 12 uur bij 20°C - 25°C omvatten, maar de infusiezak dient gedurende de rest van de 24-uurs periode in de koelkast te worden bewaard (2°C-8°C).

Bewaar de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon of de verdunde oplossing in de infusiezak niet in de vriezer.

	Bewaarconditie	
	Koelkast 2°C - 8°C	20°C - 25°C
Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon	8 uur	Niet bewaren ¹
Verdunde oplossing in 0,9% natriumchlorideoplossing	24 uur ^{2,3}	12 uur ²

¹ Maximaal 30 minuten zijn toegestaan voor het reconstitueren.

² Bij deze tijdsduur wordt verondersteld dat de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk verdund wordt in de 0,9% natriumchlorideoplossing en alleen in de infusiezak bewaard wordt. De tijd dat de gereconstitueerde oplossing eventueel in de injectieflacon werd bewaard, moet worden afgetrokken van de tijd dat de oplossing in de infusiezak mag worden bewaard.

³ Deze periode kan bestaan uit maximaal 12 uur bij 20°C - 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Entyvio 300 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon (20 ml) van type 1-glas, voorzien van een rubberen stop en aluminium verzegeling, beschermd met een plastic dop.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie en infusie

1. Gebruik een aseptische techniek voor het bereiden van Entyvio oplossing voor intraveneuze infusie.
2. Verwijder de *flip-off*-dop van de injectieflacon en veeg schoon met een gaas met alcohol. Reconstitueer vedolizumab bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) met 4,8 ml steriel water voor injectie, met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
3. Breng de naald door het midden van de stop in de injectieflacon in en richt de stroom van de vloeistof op de wand van de injectieflacon om overmatige schuimvorming te voorkomen.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig gedurende minstens 15 seconden rond. Niet krachtig schudden of omkeren.
5. Laat de injectieflacon maximaal 20 minuten bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) staan om te reconstitueren en om schuim te laten wegtrekken; ondertussen kan de injectieflacon worden

- rondgedraaid en geïnspecteerd worden of het is opgelost. Als het na 20 minuten niet volledig is opgelost, laat het dan nog 10 minuten verder oplossen.
6. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Een gereconstitueerde oplossing die geen kenmerkende kleur heeft of die deeltjes bevat, mag niet worden toegediend.
 7. Zodra het product is opgelost, moet de injectieflacon voorzichtig 3 keer worden omgekeerd.
 8. Trek onmiddellijk 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio op met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
 9. Voeg de 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio toe aan 250 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing en meng de infusiezak voorzichtig (5 ml 0,9% natriumchlorideoplossing hoeft niet uit de infusiezak te worden opgetrokken voordat Entyvio wordt toegevoegd). Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide infusieoplossing of de intraveneuze infusieset. Dien de infusieoplossing over een periode van 30 minuten toe (zie rubriek 4.2).

Na reconstitutie moet de infusieoplossing zo snel mogelijk worden gebruikt.

Een ongebruikt deel van de gereconstitueerde oplossing of infusieoplossing mag niet worden bewaard voor hergebruik.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/923/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
Verenigde Staten van Amerika

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano
Italië

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in.

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder (MAH) dient te garanderen dat alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Entyvio zullen voorschrijven/gebruiken, vóór lancering een artsendossier aangeleverd krijgen dat het volgende bevat:

- Samenvatting van de Productkenmerken en bijsluiter
- Educatief materiaal voor de arts
- Patiëntenwaarschuwingskaart.

Het educatief materiaal voor de arts dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

- Neem de volledige medische voorgeschiedenis van de patiënt in overweging, waaronder elk eerder of gelijktijdig gebruik van *biologicals*
- Er is geen ervaring met klinisch onderzoek met Entyvio bij patiënten die eerder behandeld werden met natalizumab. Gezien het gekende risico van ontwikkeling van PML bij patiënten met eerdere blootstelling aan natalizumab, moeten artsen normaal gezien na de laatste dosis natalizumab 12 weken wachten alvorens de behandeling met Entyvio te initiëren.
- Patiënten behandeld met Entyvio moeten worden opgevolgd voor elk nieuw optreden of verergeren van neurologische klachten en symptomen zoals hieronder opgenoemd:
 - Progressieve verzwakking aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van de ledematen
 - Verstoord zicht
 - Verandering in denken, geheugen en oriëntatie, leidend tot verwarring en persoonlijkheidsveranderingen
- Elke patiënt met nieuw optreden of verergeren van klachten en symptomen die kunnen wijzen op PML, dient in overweging genomen te worden voor neurologische verwijzing naar een centrum uitgerust om PML te diagnosticeren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.
Na reconstitutie bevat elk ml 60 mg vedolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride,
polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/923/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Vedolizumab
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie vedolizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Uw arts zal u ook een patiëntenwaarschuwingskaart geven die u altijd bij u moet hebben.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Entyvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Entyvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Entyvio bevat de werkzame stof vedolizumab. Vedolizumab behoort tot een groep van biologische geneesmiddelen die monoklonale antilichamen (MAb's) worden genoemd. Vedolizumab blokkeert een eiwit op het oppervlak van witte bloedcellen die de ontsteking veroorzaken bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, en daardoor wordt de omvang van de ontsteking verminderd.

Entyvio wordt gebruikt om de klachten en symptomen bij volwassenen te behandelen van:

- matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa
- matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm. Als u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen of ze niet kunt verdragen, is het mogelijk dat uw arts u Entyvio geeft om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het maag-darmkanaal. Als u de ziekte van Crohn heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen of ze niet kunt verdragen, is het mogelijk dat uw arts u Entyvio geeft om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve, ernstige infectie, bijvoorbeeld tuberculose, bloedvergiftiging, ernstige gastro-enteritis, infectie van het zenuwstelsel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer u dit geneesmiddel voor het eerst krijgt en in de loop van de behandeling, ook tussen twee doses in, **moet u het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk vertellen** als u:

- last krijgt van wazig zien, verlies van gezichtsvermogen of dubbel zien, problemen met praten, zwakte in een arm of been, een verandering in de manier waarop u loopt of problemen met uw evenwicht, aanhoudend doof gevoel, verminderd gevoel of verlies van gevoel, geheugenverlies of verwardheid. Dit kunnen allemaal symptomen zijn van een **ernstige hersenaandoening die mogelijk dodelijk kan aflopen** en die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (**PML**) wordt genoemd.
- een **infectie** heeft, of denkt dat u een infectie heeft, als u last krijgt van koude rillingen, beven, aanhoudend hoesten of een hoge koorts. Sommige infecties kunnen ernstig worden en mogelijk zelfs levensbedreigend zijn als ze niet worden behandeld.
- klachten heeft van een **allergische reactie of een andere reactie op de infusie**, zoals piepende ademhaling, ademhalingsproblemen, galbulten, jeuk, zwelling of duizeligheid. Deze kunnen optreden tijdens of na de infusie. Voor meer gedetailleerde informatie, zie infusie- en allergische reacties in rubriek 4.
- een **vaccinatie** gaat krijgen of kort geleden een vaccinatie heeft gehad. Entyvio kan invloed hebben op de manier waarop u op een vaccinatie reageert.
- kanker heeft; vertel het uw arts. Uw arts zal moeten beslissen of u nog steeds Entyvio kunt krijgen.
- zich niet beter voelt, aangezien het tot 14 weken kan duren voor vedolizumab werkt bij sommige patiënten met een zeer actieve ziekte van Crohn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Entyvio wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of jongeren (tot 18 jaar), omdat er geen informatie is over het gebruik van dit geneesmiddel bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Entyvio nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Entyvio mag niet samen met andere biologische geneesmiddelen worden gegeven die uw afweersysteem (immuunsysteem) onderdrukken, omdat het effect daarvan niet bekend is.

Als u eerder natalizumab (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om multiple sclerose te behandelen) of rituximab (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bepaalde vormen van kanker en reumatoïde artritis te behandelen) heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts. Die zal beslissen of u Entyvio toegediend kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat de behandeling met Entyvio wordt gestart.

De effecten van Entyvio bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij u en uw arts beslissen dat het voordeel voor u duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor uzelf en uw baby.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, wordt u aangeraden om een zwangerschap te voorkomen terwijl u Entyvio gebruikt. U moet doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot minstens 4,5 maanden na de laatste behandeling.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u borstvoeding wilt geven. Het is niet bekend of Entyvio in de moedermelk terechtkomt en als dat het geval is, welk effect dit kan hebben op uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan een geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid of op het gebruik van gereedschap of machines. Een klein aantal patiënten voelde zich duizelig na toediening van Entyvio. Als u zich duizelig voelt, mag u geen voertuig besturen en geen gereedschap of machines gebruiken.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

- Uw arts of verpleegkundige zal u de infusie geven via een druppelinfuus in een van de aderen in uw arm (intraveneuze infusie) over een periode van ongeveer 30 minuten.
- Tijdens uw eerste 2 infusies en gedurende ongeveer 2 uur nadat u de infusie heeft gekregen, zal uw arts of verpleegkundige u nauwlettend opvolgen. Bij alle daaropvolgende infusies (na de eerste twee) wordt u opgevolgd tijdens de infusie en gedurende ongeveer 1 uur nadat u de infusie heeft gekregen.

Dosis en frequentie

De behandeling met Entyvio is dezelfde voor colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.

De aanbevolen dosering is 300 mg Entyvio, als volgt toegediend (zie onderstaande tabel):

Behandeling (infusie) nummer	Tijdstip van behandeling (infusie)
Behandeling 1	0 weken
Behandeling 2	2 weken na behandeling 1
Behandeling 3	6 weken na behandeling 1
Verdere behandelingen	Om de 8 weken

Het is mogelijk dat uw arts beslist dit behandelingschema te veranderen, afhankelijk van hoe goed Entyvio voor u werkt.

Bent u de infusie van dit middel vergeten of heeft u het overgeslagen?

Als u een afspraak voor toediening van de infusie bent vergeten of heeft overgeslagen, maak dan zo snel mogelijk een andere afspraak.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U mag het gebruik van Entyvio niet stopzetten zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog vragen over dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen zijn infusiereacties of allergische reacties (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen) en infecties (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen).

Vertel het uw arts **onmiddellijk** als u een van de volgende situaties opmerkt:

- piepende ademhaling of ademhalingsproblemen
- galbulten
- jeukende huid
- zwelling
- snelle hartslag
- zich misselijk voelen
- pijn op de plaats waar de infusie wordt toegediend
- rode huid
- koude rillingen of beven
- hoge koorts of huiduitslag

Andere bijwerkingen die u kunt hebben tijdens het gebruik van Entyvio worden hieronder vermeld.

Vertel het uw arts **zo snel mogelijk** als u een van de volgende symptomen opmerkt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- verkoudheid
- gewrichtspijn
- hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- koorts
- infectie op de borst
- vermoeidheid
- hoesten
- griep (influenza)
- rugpijn
- keelpijn
- infectie van de sinussen
- jeuk / jeukend gevoel
- huiduitslag en rode huid
- pijnlijke ledematen
- spierkrampen
- spierzwakte
- infectie van de keelholte
- buikgriep
- infectie van de anus
- pijn ter hoogte van de anus
- harde stoelgang
- opgezette buik
- winderigheid
- hoge bloeddruk
- prikkelend of tintelend gevoel
- brandend maagzuur
- aambeien
- verstopte neus
- eczeem
- nachtzweeten
- acne (puistjes)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

- roodheid en gevoeligheid van haarfollikel
- schimmelinfectie ter hoogte van keel en mond
- vaginale infectie

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- longontsteking (pneumonie)
- wazig zien (minder scherp zien)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Entyvio wordt door een arts of verpleegkundige gegeven en patiënten hoeven Entyvio niet te bewaren of er handelingen mee uit te voeren.

Entyvio is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Ongeopende injectieflacon: Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde en verdunde oplossingen: Onmiddellijk gebruiken. Indien dit niet mogelijk is, kan de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon gedurende maximaal 8 uur bij 2°C - 8°C worden bewaard. Een oplossing verdund in 0,9% natriumchlorideoplossing kan tot 12 uur bij kamertemperatuur of beneden 25°C worden bewaard, of tot 24 uur in de koelkast (2°C - 8°C), of tot 12 uur bij kamertemperatuur en in de koelkast (2°C - 8°C) voor samen in totaal maximaal 24 uur. Een 24-uurs periode kan voor de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon tot 8 uur bij 2°C-8°C en voor de verdunde oplossing in de infusiezak tot 12 uur bij 20°C - 25°C omvatten, maar de infusiezak dient gedurende de rest van de 24-uurs periode in de koelkast te worden bewaard (2°C-8°C). De tijd dat de gereconstitueerde oplossing eventueel in de injectieflacon werd bewaard, moet worden afgetrokken van de tijd dat de oplossing in de infusiezak mag worden bewaard. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er voorafgaand aan toediening deeltjes aanwezig zijn in de vloeistof of dat er verkleuring is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel is vedolizumab. Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.

De **andere stoffen** in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, sucrose en polysorbaat 80.

Hoe ziet Entyvio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Entyvio is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, geleverd in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en een plastic dop.

Elke verpakking van Entyvio bestaat uit één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Denemarken

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Deze bijsluiter is beschikbaar in formaten die geschikt zijn voor blinde of slechtziende patiënten en kan worden opgevraagd bij de respectieve lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor reconstitutie en infusie

1. Gebruik een aseptische techniek voor het bereiden van Entyvio oplossing voor intraveneuze infusie.
2. Verwijder de *flip-off*-dop van de injectieflacon en veeg schoon met een gaas met alcohol. Reconstitueer vedolizumab bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) met 4,8 ml steriel water voor injectie, met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
3. Breng de naald door het midden van de stop in de injectieflacon in en richt de stroom van de vloeistof op de wand van de injectieflacon om overmatige schuimvorming te voorkomen.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig gedurende minstens 15 seconden rond. Niet krachtig schudden of omkeren.
5. Laat de injectieflacon maximaal 20 minuten bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) staan om te reconstitueren en om schuim te laten wegtrekken; ondertussen kan de injectieflacon worden rondgedraaid en geïnspecteerd worden of het is opgelost. Als het na 20 minuten niet volledig is opgelost, laat het dan nog 10 minuten verder oplossen.
6. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Een gereconstitueerde oplossing die geen kenmerkende kleur heeft of die deeltjes bevat, mag niet worden toegediend.
7. Zodra het product is opgelost, moet de injectieflacon voorzichtig 3 keer worden omgekeerd.
8. Trek onmiddellijk 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio op met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
9. Voeg de 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio toe aan 250 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing en meng de infusiezak voorzichtig (5 ml 0,9% natriumchlorideoplossing hoeft niet uit de infusiezak te worden opgetrokken voordat Entyvio wordt toegevoegd). Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide infusieoplossing of de intraveneuze infusieset. Dien de infusieoplossing over een periode van 30 minuten toe.

Na reconstitutie moet de infusieoplossing zo snel mogelijk worden gebruikt. Indien nodig, kan de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon gedurende maximaal 8 uur bij 2°C - 8°C worden bewaard. Een oplossing verdund in 0,9% natriumchlorideoplossing kan tot 12 uur bij 20°C - 25°C worden bewaard, of tot 24 uur bij 2°C - 8°C, of tot 12 uur bij 20°C - 25°C en dan gedurende 12 uur bij 2°C - 8°C voor samen in totaal 24 uur.

	Bewaarconditie	
	Koelkast 2°C - 8°C	20°C - 25°C
Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon	8 uur	Niet bewaren ¹
Verdunde oplossing in 0,9% natriumchlorideoplossing	24 uur ^{2,3}	12 uur ²

¹ Maximaal 30 minuten zijn toegestaan voor het reconstitueren.

² Bij deze tijdsduur wordt verondersteld dat de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk verdund wordt in de 0,9% natriumchlorideoplossing en alleen in de infusiezak bewaard wordt. De tijd dat de gereconstitueerde oplossing eventueel in de injectieflacon werd bewaard, moet worden afgetrokken van de tijd dat de oplossing in de infusiezak mag worden bewaard.

³ Deze periode kan bestaan uit maximaal 12 uur bij 20°C - 25°C.

Niet in de vriezer bewaren. Een ongebruikt deel van de gereconstitueerde oplossing of infusieoplossing mag niet worden bewaard voor hergebruik.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.