

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.

Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 60 mg vedolizumab.

Το vedolizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₁ που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

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

Ληκυθίτιδα

Το Entynvio ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό χρόνια ληκυθίτιδα, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με λήκυθο για ελκώδη κολίτιδα, και είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή έχασαν την ανταπόκριση στην αντιβιοτική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του ενδοφλέβιου vedolizumab είναι 300 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 0, 2 και 6 εβδομάδες και μετέπειτα κάθε 8 εβδομάδες.

Για ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, εάν δεν παρατηρηθεί κανένα θεραπευτικό όφελος μέχρι την εβδομάδα 10 (βλ. παράγραφο 5.1).

Μερικοί ασθενείς που έχουν εμφανίσει μείωση της ανταπόκρισής τους μπορεί να ωφεληθούν από αύξηση της συχνότητας χορήγησης δόσης του ενδοφλέβιου vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες.

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

Επανάληψη της θεραπείας

Εάν η θεραπεία διακοπεί και παραστεί ανάγκη επανάληψης της θεραπείας με ενδοφλέβιο vedolizumab, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Η περίοδος διακοπής της θεραπείας στις κλινικές δοκιμές έφθανε μέχρι το 1 έτος. Η αποτελεσματικότητα επανακτήθηκε χωρίς καμία εμφανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση κατά την επανάληψη της θεραπείας με vedolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του ενδοφλέβιου vedolizumab είναι 300 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 0, 2 και 6 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Ασθενείς με νόσο του Crohn, οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μπορεί να ωφεληθούν από μια δόση του ενδοφλέβιου vedolizumab την εβδομάδα 10 (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται κάθε 8 εβδομάδες από την εβδομάδα 14 σε ασθενείς που ανταποκρίνονται. Η θεραπεία για ασθενείς με νόσο του Crohn πρέπει να διακόπτεται, εάν δεν παρατηρηθεί κανένα θεραπευτικό όφελος μέχρι την εβδομάδα 14 (βλ. παράγραφο 5.1).

Μερικοί ασθενείς που έχουν εμφανίσει μείωση της ανταπόκρισής τους μπορεί να ωφεληθούν από την αύξηση της συχνότητας χορήγησης δόσης του ενδοφλέβιου vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες.

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

Επανάληψη της θεραπείας

Εάν η θεραπεία διακοπεί και παραστεί ανάγκη επανάληψης της θεραπείας με ενδοφλέβιο vedolizumab, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Η περίοδος διακοπής της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές παρατάθηκε μέχρι 1 έτος. Η αποτελεσματικότητα επανακτήθηκε χωρίς καμία εμφανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση κατά την επανάληψη της θεραπείας με vedolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Ληκυθίτιδα

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του ενδοφλέβιου vedolizumab είναι 300 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 0, 2 και 6 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Η θεραπεία με vedolizumab θα πρέπει να ξεκινά παράλληλα με την πρότυπη αντιβιοτική θεραπεία (π.χ. σιπροφλοξασίνη για τέσσερις εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται, εάν δεν παρατηρηθούν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους έως τις 14 εβδομάδες θεραπείας με το vedolizumab.

Επανάληψη της θεραπείας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επανάληψη της θεραπείας σε ασθενείς με ληκυθίτιδα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Το Entyvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Προορίζεται για να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Το Entyvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ενδοφλέβιο vedolizumab πρέπει να χορηγείται σε ιατρικό χώρο εξοπλισμένο για να επιτρέπει τη διαχείριση οξέων αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, εάν εμφανισθούν. Μέτρα κατάλληλης παρακολούθησης και ιατρικής υποστήριξης πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση όταν γίνεται χορήγηση του ενδοφλέβιου vedolizumab. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης. Για τις πρώτες 2 εγχύσεις, πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για περίπου 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων οξείας υπερευαισθησίας. Για όλες τις επακόλουθες εγχύσεις, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για περίπου 1 ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε κλινικές μελέτες και από την επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με την πλειοψηφία αυτών να είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν επίσης σε ασθενείς που μετέβησαν από το υποδόριο στο ενδοφλέβιο σκεύασμα.

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

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

Λοιμώξεις

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

Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ευκαιριακών λοιμώξεων ή λοιμώξεων για τις οποίες το έντερο αποτελεί αμυντικό φραγμό (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με vedolizumab δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις έως ότου οι λοιμώξεις ελεγχθούν και οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή λοίμωξη ενώ ακολουθούν χρόνια θεραπεία με vedolizumab. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του vedolizumab σε ασθενείς με ελεγχόμενη χρόνια σοβαρή λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσών σοβαρών λοιμώξεων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για λοιμώξεις πριν, κατά και μετά τη θεραπεία.

Το vedolizumab αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν την έναρξη της θεραπείας με vedolizumab, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για φυματίωση σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα πρακτική. Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της φυματίωσης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες συστάσεις, πριν από την έναρξη του vedolizumab. Σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με φυματίωση ενώ ακολουθούν θεραπεία με vedolizumab, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να έχει θεραπευθεί η φυματιώδης λοίμωξη.

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

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab για τυχόν εκδήλωση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων, και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο εάν τυχόν αυτά εκδηλωθούν. Εάν υπάρχει υποψία για ΠΠΑ, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να παύσει προσωρινά. Εάν η επιβεβαιωθεί ΠΠΑ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Κακοήθειες

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

Προηγούμενη και ταυτόχρονη χρήση βιολογικών προϊόντων

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

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

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

Εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς και εμβόλια που χορηγούνται από το στόμα

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 750 mg vedolizumab δεν μείωσε τα ποσοστά προστατευτικής ανοσίας στον ιό της ηπατίτιδας Β σε υποκείμενα που εμβολιάστηκαν ενδομυϊκά με 3 δόσεις ανασυνδυασμένου επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β. Τα υποκείμενα που εκτέθηκαν στο vedolizumab εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής μετά τη λήψη αδρανοποιημένου, από του στόματος εμβολίου για τη χολέρα. Η επίδραση σε άλλα από του στόματος και ρινικά εμβόλια είναι άγνωστη. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν την έναρξη της θεραπείας με vedolizumab. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με vedolizumab μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν εμβόλια από μη ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab. Η χορήγηση του εμβολίου της γρίπης πρέπει να γίνεται με ένεση σύμφωνα με την κλινική πρακτική ρουτίνας. Άλλα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα με το vedolizumab, μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς έναντι των κινδύνων.

Επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

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

Σε ενήλικες ασθενείς με ληκυθίτιδα, το vedolizumab έχει συγχορηγηθεί με αντιβιοτικά (βλ. παράγραφο 5.1). Η φαρμακοκινητική του vedolizumab σε ασθενείς με ληκυθίτιδα δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Η επίδραση του vedolizumab στη φαρμακοκινητική κοινώς συγχορηγούμενων φαρμακευτικών ενώσεων δεν έχει μελετηθεί.

Εμβολιασμοί

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη για να αποτρέψουν την κύηση και να συνεχίζουν τη χρήση της για τουλάχιστον 18 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση.

Κύηση

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

Σε μια μικρή προοπτική μελέτη παρατήρησης, το ποσοστό των μειζόνων συγγενών διαμαρτιών ήταν 7,4% σε 99 γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 5,6% σε 76 γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος [RR] 1,07, διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ] 95%: 0,33, 3,52).

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

Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του vedolizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς κάθε δυνητικό κίνδυνο τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Θηλασμός

Το vedolizumab έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του vedolizumab στα θηλάζοντα βρέφη και οι επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος είναι άγνωστες. Σε μια μελέτη μόνο του γάλακτος κατά τον θηλασμό, η οποία αξιολόγησε τη συγκέντρωση του vedolizumab στο μητρικό γάλα γαλουχούντων γυναικών με ενεργή ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που λάμβαναν vedolizumab, η συγκέντρωση του vedolizumab στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ήταν κατά προσέγγιση 0,4% έως 2,2% της συγκέντρωσης στον ορό της μητέρας που λήφθηκε από μελέτες του vedolizumab που είχαν γίνει στο παρελθόν. Η εκτιμώμενη μέση ημερήσια προσλαμβανόμενη από το βρέφος δόση vedolizumab

ήταν 0,02 mg/kg/ημέρα, που είναι κατά προσέγγιση 21% της προσαρμοσμένης για το σωματικό βάρος μέσης ημερήσιας δόσης της μητέρας.

Η χρήση του vedolizumab σε θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να λαμβάνει υπόψη το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα και τους δυνητικούς κινδύνους για το βρέφος.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το vedolizumab έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή έχει αναφερθεί ζάλη σε μικρό αριθμό ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα, γρίπη και παραρρινοκολπίτιδα), κεφαλαλγία, ναυτία, πυρεξία, κόπωση, βήχας, αρθραλγία.

Σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (με συμπτώματα όπως δύσπνοια, βρογχόσπασμος, κνίδωση, ερυθρίαση, εξάνθημα και αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος και αυξημένος καρδιακός ρυθμός).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Πνευμονία, Λοίμωξη από Clostridium difficile, Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, Γρίπη, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Έρπης ζωστήρας
	Όχι συχνές	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, Καντιντιασική αιδοιοκολπίτιδα, Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραίσθησία
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Θάμβος οράσεως
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος, Ρινική συμφόρηση, Βήχας
	Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Απόστημα του πρωκτού, Ραγάδα του πρωκτού, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση κοιλίας, Μετεωρισμός, Αιμορροΐδες, Αιμορραγία ορθού*
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Έκζεμα, Ερύθημα, Νυκτερινοί ιδρώτες, Ακμή
	Όχι συχνές	Μόλυνση των θυλακίων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, Πόνος σε ράχη, Μυϊκή αδυναμία, Κόπωση, Άλγος στο άκρο

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία, Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (εξασθένιση* και δυσφορία στο θώρακα*), Αντίδραση στη θέση έγχυσης (συμπεριλαμβανομένων: Άλγους στη θέση έγχυσης και Ερεθισμού στη θέση έγχυσης)
	Όχι συχνές	Ρίγη, Αίσθηση ψύχους
*Αναφέρθηκε στη μελέτη EARNEST για τη ληκυθίτιδα		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση

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

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

Στην ελεγχόμενη μελέτη EARNEST (ληκυθίτιδα) με ενδοφλέβιο vedolizumab, αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, σε 3 από τα 51 υποκείμενα (5,9%) στην ομάδα του vedolizumab και σε 2 από τα 51 υποκείμενα (3,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στους επιμέρους προτιμώμενους όρους συμπεριλαμβανόταν η εξέλκωση του στόματος, η διόγκωση, το περιφερικό οίδημα, η δυσφορία στο θώρακα, η εξασθένιση, η οξεία νεφρική βλάβη, η αποφρακτική διαταραχή των αεραγωγών και η ερυθρίαση. Όλα τα συμβάντα αναφέρθηκαν ως ήπια έως μέτρια σε ένταση, κανένα δεν θεωρήθηκε σοβαρό και κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή της μελέτης.

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI 1 και 2 (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) με ενδοφλέβιο vedolizumab, το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,70 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν πρωτίστως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με vedolizumab μετά την αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI 1 και 2 με ενδοφλέβιο vedolizumab, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,07 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,06 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Με την πάροδο του χρόνου, δεν υπήρξε καμία σημαντική αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων.

Στην ελεγχόμενη μελέτη EARNEST (ληκυθίτιδα) με ενδοφλέβιο vedolizumab, μόνο 1 από τα 51 υποκείμενα (2,0%) στην ομάδα του vedolizumab παρουσίασε σοβαρή λοίμωξη γαστρεντερίτιδας. Το υποκείμενο εισήχθη σε νοσοκομείο για παρακολούθηση, ανάρρωσε από το συμβάν και ολοκλήρωσε τη μελέτη.

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

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβιο vedolizumab (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn), το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και είχαν BMI 30 kg/m² και άνω ήταν υψηλότερο από ό,τι για τους ασθενείς με BMI χαμηλότερο των 30 kg/m².

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβιο vedolizumab (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn), αναφέρθηκε ελαφρά υψηλότερη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και είχαν προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα.

Κακοήθεια

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG05.

Μηχανισμός δράσης

Το vedolizumab είναι ένας βιολογικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δρα εκλεκτικά στο έντερο. Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά στην α₄β₇ ιντεγκρίνη, η οποία εκφράζεται κατά προτίμηση στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα του εντέρου. Συνδεδεμένο στην α₄β₇ σε συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα, το vedolizumab αναστέλλει την προσκόλληση αυτών των κυττάρων στο μόριο προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (MAdCAM-1) αλλά όχι στο αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1). Το MAdCAM-1 εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου και παίζει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό των T λεμφοκυττάρων σε ιστούς της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab δεν δεσμεύεται στις ιντεγκρίνες α₄β₁ και α_Εβ₇ ούτε αναστέλλει τη λειτουργία τους.

Η ιντεγκρίνη α₄β₇ εκφράζεται σε ένα διακριτό υποσύνολο βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μνήμης που μεταναστεύουν κατά προτίμηση στη γαστρεντερική οδό και προκαλούν φλεγμονή που είναι χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, που και οι δύο αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις ανοσολογικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab περιορίζει τη γαστρεντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και ληκυθίτιδα. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης της α₄β₇ με MAdCAM-1 με το vedolizumab αποτρέπει τη μετάβαση των μνημονικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων του εντέρου στο αγγειακό ενδοθήλιο του παρεγχυματικού ιστού σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου και προκάλεσε αναστρέψιμη τριπλή αύξηση αυτών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο πρόδρομος του vedolizumab στα ποντίκια καταπράυνε τη γαστρεντερική φλεγμονή στους λευκοκέφαλους ταμαρίνους, οι οποίοι αναπτύσσουν ένα πρότυπο ελκώδους κολίτιδας.

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

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

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με vedolizumab ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του vedolizumab, η πλειονότητα των οποίων είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του vedolizumab συσχετίζεται με αυξημένη κάθαρση του vedolizumab και χαμηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης.

Σε άτομα με αντισώματα έναντι του vedolizumab αναφέρονται αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μετά από την έγχυση vedolizumab.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές με ενδοφλέβιο vedolizumab σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 10 mg/kg, παρατηρήθηκε > 95% κορεσμός των υποδοχέων $\alpha_4\beta_7$ σε υποσύνολα κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων που συμμετείχαν στην ανοσολογική παρατήρηση του εντέρου των ασθενών.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλέβιου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή, ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 και επιμέρους βαθμολογία ≥ 2 ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα) καταδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 52 (GEMINI 1). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, των ανοσοτροποποιητικών ή/και του infliximab, ενός TNF α ανταγωνιστή (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν επίσης η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών από το στόμα.

Για την αξιολόγηση των τελικών σημείων της εβδομάδας 6 τυχαιοποιήθηκαν 374 ασθενείς σε διπλά-τυφλή μελέτη (3:2), προκειμένου να λάβουν vedolizumab 300 mg ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ανταπόκριση (ορίζεται ως η μείωση της συνολικής βαθμολογίας Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από την τιμή αναφοράς με συνοδευτική μείωση της επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≥ 1 βαθμό ή της απόλυτης επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≤ 1 βαθμό) την εβδομάδα 6. Ο Πίνακας 2 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της GEMINI 1 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6

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

*p < 0,0001

†p ≤ 0,001

‡p < 0,05

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

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

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

Στη μελέτη GEMINI 1, 2 ομάδες ασθενών έλαβαν vedolizumab την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2. Στην ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοιχτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52, 373 ασθενείς από τις ομάδες 1 και 2, οι οποίοι ελάμβαναν vedolizumab και είχαν

επιτύχει κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε ένα από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε 8 εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες. Αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς που είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση και ελάμβαναν κορτικοστεροειδή χρειάστηκε να ξεκινήσουν ένα θεραπευτικό σχήμα σταδιακής μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της GEMINI 1 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52

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

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

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

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

*Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n = 72 για εικονικό φάρμακο, n = 70 για vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες και n = 73 για vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες

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

Οι ασθενείς στους οποίους δεν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 6 παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Η κλινική ανταπόκριση βάσει των επιμέρους βαθμολογιών Mayo επιτεύχθηκε την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 14 με μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (32% και 39%, αντίστοιχα) έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (15% και 21%, αντίστοιχα).

Οι ασθενείς στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 25% των ασθενών την εβδομάδα 28 και την εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση μετά τη λήψη του vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2 και οι οποίοι κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 45% των ασθενών έως τις 28 εβδομάδες και στο 36% των ασθενών έως τις 52 εβδομάδες.

Σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου, τα οφέλη της θεραπείας με vedolizumab, όπως αυτά αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την επιμέρους βαθμολογία Mayo, η κλινική ύφεση και η κλινική ανταπόκριση εμφανίστηκαν για μέχρι 196 εβδομάδες.

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

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλέβιου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (βαθμολογία 220 έως 450 σύμφωνα με τον Δείκτη Ενεργότητας της νόσου του Crohn [CDAI]) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες (GEMINI 2 και 3). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί είχαν αποτύχει σε μία τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών ή/και ανταγωνιστών TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων από του στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών και αντιβιοτικών.

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

Η μελέτη GEMINI 2 συνίστατο σε 2 ομάδες ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2: Στην ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοικτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52, 461 ασθενείς από τις ομάδες 1 και 2, οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση κατά ≥ 70 σημεία της βαθμολογίας CDAI από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε ένα από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε 8 εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 χρειάστηκε να ξεκινήσουν σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 5).

Η μελέτη GEMINI 3 ήταν η δεύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10 στην

υποομάδα ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία και σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς) καθώς και στο γενικό πληθυσμό, που περιελάμβανε επίσης ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε 1 συμβατική θεραπεία τουλάχιστον και δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Οι ασθενείς (n = 416), οι οποίοι κατά περίπου 75% ήταν ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα, τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1), προκειμένου να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 6 στον υποπληθυσμό που είχε αποτύχει στη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Όπως σημειώνεται στον Πίνακα 4, παρόλο που το πρωτεύον τελικό σημείο δεν επιτεύχθηκε, οι επεξηγηματικές αναλύσεις δείχνουν ότι παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα των μελετών GEMINI 2 και 3 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10

Τελικό σημείο μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Vedolizumab IV
Μελέτη GEMINI 2		
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 6		
Συνολικά	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, εβδομάδα 6		
Συνολικά	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Μεταβολή CRP ορού από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 6, διάμεση (μg/ml)		
Συνολικά‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Μελέτη GEMINI 3		
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 6		
Συνολικά‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 10		
Συνολικά	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Παρατεταμένη κλινική ύφεση¶,¶		
Συνολικά	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	8% (n = 50)	26% (n = 51)

Πίνακας 4. Αποτελέσματα των μελετών GEMINI 2 και 3 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10

Τελικό σημείο μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Vedolizumab IV
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, εβδομάδα 6		
Συνολικά [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†μη στατιστικά σημαντική

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

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

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

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

[^]Επεξηγηματικό Τελικό Σημείο

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της μελέτης GEMINI 2 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52

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

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν κορτικοστεροειδή από του στόματος στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n = 82 για το εικονικό φάρμακο, n = 82 για το vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες και n = 80 για το vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες

[¶]Διαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση σε ποσοστό ≥ 80% των επισκέψεων της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας επίσκεψης (εβδομάδα 52)

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

Επεξηγηματικές αναλύσεις παρέχουν πρόσθετα δεδομένα για τους βασικούς υποπληθυσμούς που μελετήθηκαν. Στην GEMINI 2, περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν ήδη αποτύχει σε θεραπεία με

ανταγωνιστή TNFα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, στο 28% που ελάμβανε vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες, στο 27% που ελάμβανε vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες και στο 13% που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, επιτεύχθηκε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Η αυξημένη κλινική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε ποσοστά 29%, 38%, 21%, αντίστοιχα, και η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή επιτεύχθηκε σε ποσοστά 24%, 16%, 0%, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς που δεν κατόρθωσαν να δείξουν ανταπόκριση την εβδομάδα 6 στη μελέτη GEMINI 2 παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Αυξημένη κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 14 για μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (16% και 22%, αντίστοιχα) συγκριτικά με τα ποσοστά ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (7% και 12%, αντίστοιχα). Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά της κλινικής ύφεσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε αυτά τα χρονικά σημεία. Οι αναλύσεις κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 6, αλλά πέτυχαν ανταπόκριση την εβδομάδα 10 ή την εβδομάδα 14, υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται μπορεί να ωφεληθούν από μια δόση vedolizumab την εβδομάδα 10.

Οι ασθενείς που απώλεσαν την ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες στη μελέτη GEMINI 2 είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 23% των ασθενών την εβδομάδα 28 και στο 32% των ασθενών την εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση ύστερα από λήψη του vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2 και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και απώλεσαν την ανταπόκρισή τους είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 46% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 28 εβδομάδων και στο 41% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 52 εβδομάδων.

Σε αυτήν την ανοικτή μελέτη επέκτασης, κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκαν σε ασθενείς για μέχρι 196 εβδομάδες.

Η επεξηγηματική ανάλυση έδειξε ότι κλινικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις ομάδες που ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες και κάθε 8 εβδομάδες στη μελέτη GEMINI 2 και οι βελτιώσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από την τιμή αναφοράς μέχρι την εβδομάδα 52 στις βαθμολογίες των ερωτηματολογίων EQ-5D και EQ-5D VAS, στη συνολική βαθμολογία του IBDQ και στις υποκλίμακες του IBDQ για τα εντερικά συμπτώματα και τη συστηματική λειτουργία του εντέρου.

Ληκυθίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλέβιου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ληκυθίτιδα καταδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 14 και την εβδομάδα 34 (EARNEST). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη είχαν υποβληθεί σε πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με λήκυθο για ελκώδη κολίτιδα τουλάχιστον ένα έτος πριν από την τυχαιοποίηση, και είχαν αναπτύξει ενεργό χρόνια ληκυθίτιδα (οριζόμενη ως εξαρτώμενη από αντιβιοτικά (διαλείπουσα) ή ανθεκτική στα αντιβιοτικά), με βαθμολογία αναφοράς στον τροποποιημένο δείκτη ενεργότητας νόσου για τη ληκυθίτιδα (mPDAI) ≥ 5 και επιμέρους βαθμολογία ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα ≥ 2 . Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν συγχρηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία με σιπροφλοξασίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα από την έναρξη της θεραπείας έως την εβδομάδα 4. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς λάμβαναν επιπλέον κύκλους αντιβιοτικής θεραπείας, όπως απαιτούνταν, καθώς και για τις εξάρσεις ληκυθίτιδας.

Οι ασθενείς (n = 102) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) προκειμένου να λάβουν ενδοφλέβιο vedolizumab 300 mg ή ενδοφλέβιο εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι την εβδομάδα 30. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση (ορίζεται ως βαθμολογία

mPDAI < 5 και μείωση στη συνολική βαθμολογία mPDAI κατά ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 14. Ο Πίνακας 6 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία την εβδομάδα 14 και ο Πίνακας 7 δείχνει τα αποτελέσματα από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία την εβδομάδα 34.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα της EARNEST για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 14

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Διαφορά Vedolizumab-Placebo (95% CI) [ποσοστιαίες μονάδες]
Κλινική ύφεση*	9,8%	31,4% [†]	21,6 (4,9; 37,5)
Ύφεση κατά PDAI [‡]	9,8%	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Κλινική ανταπόκριση [§]	33,3%	62,7% [§]	29,4 (8,0; 47,6)

*Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία mPDAI < 5 και μείωση στη συνολική βαθμολογία mPDAI κατά ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

[†]p < 0,05

[‡]Η ύφεση κατά PDAI ορίζεται ως βαθμολογία PDAI < 7 και μείωση στη βαθμολογία PDAI κατά ≥ 3 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

[§]Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας mPDAI ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

Πίνακας 7. Αποτελέσματα της EARNEST για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 34

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Διαφορά Vedolizumab-Placebo (95% CI) [ποσοστιαίες μονάδες]
Κλινική ύφεση*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Ύφεση κατά PDAI [‡]	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Κλινική ανταπόκριση [§]	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

*Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία mPDAI < 5 και μείωση στη συνολική βαθμολογία mPDAI κατά ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

[‡]Η ύφεση κατά PDAI ορίζεται ως βαθμολογία PDAI < 7 και μείωση στη βαθμολογία PDAI κατά ≥ 3 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

[§]Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας mPDAI κατά ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς

Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (για νόσο του Crohn ή ληκυθίτιδα) με ανταγωνιστή TNFα (33 στην ομάδα θεραπείας του vedolizumab και 31 στην ομάδα θεραπείας του εικονικού φαρμάκου). Μεταξύ αυτών των ασθενών, στο 33,3% στην ομάδα του vedolizumab επετεύχθη κλινική ύφεση την εβδομάδα 14 σε σύγκριση με 9,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του vedolizumab για μία και για πολλαπλές δόσεις έχει μελετηθεί σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn. Η φαρμακοκινητική του vedolizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ληκυθίτιδα, αλλά αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 300 mg vedolizumab ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών τις εβδομάδες 0 και 2, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό την εβδομάδα 6 ήταν 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) στην ελκώδη κολίτιδα και 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) στη νόσο του Crohn. Σε μελέτες με ενδοφλέβιο vedolizumab, αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς ελάμβαναν 300 mg ενδοφλέβιου vedolizumab κάθε 8 ή 4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) και 38,3 µg/ml (SD ± 24,43), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) και 34,8 µg/ml (SD ± 22,55), αντίστοιχα.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό βάσει ενδοφλέβιων και υποδόριων δεδομένων δείχνουν ότι η κάθαρση του vedolizumab είναι περίπου 0,162 l/ημέρα (μέσω γραμμικού μονοπατιού αποβολής) και η ημιζωή στον ορό 26 ημέρες. Η ακριβής οδός αποβολής του vedolizumab δεν είναι γνωστή. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό δείχνουν ότι ενώ η χαμηλή αλβουμίνη, το υψηλότερο βάρος σώματος και η προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του vedolizumab, η έκταση των επιδράσεών τους δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Γραμμικότητα

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

πολλαπλασιασμού ή στην κυτταροτοξικότητα της κυτταρικής σειράς ανθρώπινου όγκου που εκφράστηκε in vitro στην ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για το vedolizumab. Δεν είναι δυνατό να εξαχθεί ένα οριστικό συμπέρασμα για τα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα από μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πίθηκο κυονομόλογο. Δεδομένου ότι το vedolizumab δεν δεσμεύεται στον αναπαραγωγικό ιστό του αρσενικού στον πίθηκο και στον άνθρωπο, και εφόσον παρατηρήθηκε ακέραια η αρσενική γονιμότητα σε ποντίκια με έλλειψη της ιντεγκρίνης β_7 (νοκάουτ), δεν αναμένεται ότι το vedolizumab θα επηρεάσει τη γονιμότητα των αρσενικών.

Η χορήγηση του vedolizumab σε κυοφορούντες πιθήκους κυονομόλογους κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της κύησης δεν είχε ως αποτέλεσμα ενδείξεις επίδρασης ως προς την τερατογένεση, την προγεννητική ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη των βρεφών μέχρι την ηλικία των 6 μηνών. Χαμηλά επίπεδα ($< 300 \mu\text{g/l}$) του vedolizumab ανιχνεύτηκαν την ημέρα 28 μετά τον τοκετό στο γάλα 3 από τους 11 κυονομόλογων πιθήκων που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 100 mg/kg του vedolizumab χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες και όχι σε οποιοδήποτε ζώα που ελάμβαναν 10 mg/kg .

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική
L-αργινίνη υδροχλωρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Η σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος στο φιαλίδιο έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C - 8°C . Η σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωθέντος διαλύματος σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ($0,9\%$) σε σάκο έγχυσης έχει καταδειχθεί για 12 ώρες στους 20°C - 25°C ή για 24 ώρες στους 2°C - 8°C .

Η συνδυασμένη σταθερότητα κατά τη χρήση του vedolizumab στο φιαλίδιο και τον σάκο έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ($0,9\%$) είναι συνολικά 12 ώρες στους 20°C - 25°C ή 24 ώρες στους 2°C - 8°C . Ένα διάστημα 24 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει έως 8 ώρες στους 2°C - 8°C για το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο και έως 12 ώρες στους 20°C - 25°C για το αραιωμένο διάλυμα στον σάκο έγχυσης, αλλά ο σάκος έγχυσης πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C) για το υπόλοιπο του χρονικού διαστήματος 24 ωρών.

Μην καταψύχετε το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο ή το αραιωθέν διάλυμα στον σάκο έγχυσης.

	Συνθήκες φύλαξης	
	Ψυγείο (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο	8 ώρες	Μην το αφήνετε σε αναμονή ¹
Αραιωθέν διάλυμα σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	24 ώρες ^{2,3}	12 ώρες ²

¹ Για την ανασύσταση επιτρέπονται έως 30 λεπτά

² Αυτός ο χρόνος προϋποθέτει ότι το ανασυσταθέν διάλυμα αραιώνεται αμέσως στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και διατηρείται αποκλειστικά στον σάκο έγχυσης. Τυχόν χρόνος κατά τον οποίο το ανασυσταθέν διάλυμα αφήνεται στο φιαλίδιο θα πρέπει να αφαιρείται από τον χρόνο για τον οποίο το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί στον σάκο έγχυσης.

³ Αυτή η περίοδος μπορεί να περιλαμβάνει έως και 12 ώρες στους 20 °C-25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες ανασύστασης και έγχυσης

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

να αφαιρεθούν από τη σακούλα έγχυσης πριν προσθέσετε το Entyvio). Μην προσθέτετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για 30 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

Μόλις ανασυσταθεί, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί το συντομότερο δυνατό.

Μην αποθηκεύετε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος ή του διαλύματος έγχυσης για να το επαναχρησιμοποιήσετε.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Δεκεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 108 mg vedolizumab σε 0,68 ml.

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 108 mg vedolizumab σε 0,68 ml.

Το vedolizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₁ που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Αχρωμο έως κίτρινο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του υποδόριου vedolizumab ως θεραπεία συντήρησης μετά από τουλάχιστον 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις είναι 108 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Η πρώτη υποδόρια ένεση πρέπει να χορηγηθεί αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια.

Για το ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του Entyvio 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ανεπαρκή δεδομένα είναι διαθέσιμα για τον προσδιορισμό του εάν οι ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της ανταπόκρισης κατά τη θεραπεία συντήρησης με υποδόριο vedolizumab θα ωφελούνταν από μια αύξηση της συχνότητας δοσολογίας.

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη μετάβαση ασθενών από υποδόριο vedolizumab σε ενδοφλέβιο vedolizumab κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης.

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

Επανάληψη της θεραπείας και δόση(εις) που έχει(ουν) παραληφθεί

Εάν η θεραπεία με υποδόριο vedolizumab διακοπεί ή εάν ένας ασθενής παραλείψει μία (ή περισσότερες) προγραμματισμένη(ες) δόση(εις) υποδόριου vedolizumab, πρέπει να δίνεται η συμβουλή στον ασθενή να κάνει την ένεση της επόμενης υποδόριας δόσης όσο το δυνατόν συντομότερα και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες. Η περίοδος διακοπής της θεραπείας στις κλινικές δοκιμές έφθανε μέχρι τις 46 εβδομάδες χωρίς καμία εμφανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αντιδράσεων στη θέση ένεσης κατά την επανέναρξη της θεραπείας με υποδόριο vedolizumab (βλ. παράγραφο 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα Entyvio (σε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας) προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική υποδόριας ένεσης, ένας ασθενής ή φροντιστής μπορεί να κάνει την ένεση με υποδόριο vedolizumab, εάν ο ιατρός του το θεωρήσει ενδεδειγμένο. Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση με χρήση της προγεμισμένης σύριγγας ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας δίνονται στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Για περισσότερες πληροφορίες περί της παρασκευής και ειδικές προφυλάξεις για τον χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση, η χορήγηση του vedolizumab πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοιμώξεις

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

Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ευκαιριακών λοιμώξεων ή λοιμώξεων για τις οποίες το έντερο αποτελεί αμυντικό φραγμό (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις έως ότου οι λοιμώξεις ελεγχθούν και οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή λοίμωξη ενώ ακολουθούν χρόνια θεραπεία με vedolizumab. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του vedolizumab σε ασθενείς με ελεγχόμενη χρόνια σοβαρή λοίμωξη ή ιστορικό υποτροπιάζουσών σοβαρών λοιμώξεων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για λοιμώξεις πριν, κατά και μετά τη θεραπεία.

Το vedolizumab αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό πυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν την έναρξη της θεραπείας με vedolizumab, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για πυματίωση σύμφωνα με την κατά τόπους ισχύουσα πρακτική. Εάν διαγνωσθεί λανθάνουσα πυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της πυματίωσης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες συστάσεις, πριν από την έναρξη του vedolizumab. Σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με πυματίωση ενώ ακολουθούν θεραπεία με vedolizumab, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να έχει θεραπευθεί η πυματιώδης λοίμωξη.

Μερικοί ανταγωνιστές της ιντεγκρίνης και μερικοί συστηματικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΑ), μια σπάνια και συχνά θανατηφόρο ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό του John Cunningham (JC). Δεσμευόμενο στην ιντεγκρίνη αβ₇, η οποία εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα του εντέρου, το vedolizumab ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση ειδικά στο έντερο. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε καμία συστηματική ανοσοκατασταλτική δράση σε υγιή υποκείμενα, οι επιδράσεις στη συστηματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν είναι γνωστές.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab για τυχόν εκδήλωση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων, και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο εάν τυχόν αυτά εκδηλωθούν. Εάν υπάρχει υποψία για ΠΠΛ, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να παύσει προσωρινά. Εάν η επιβεβαιωθεί ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Κακοήθειες

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

Προηγούμενη και ταυτόχρονη χρήση βιολογικών προϊόντων

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

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

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

Εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς και εμβόλια που χορηγούνται από το στόμα

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε υγιείς εθελοντές, μία εφάπαξ δόση 750 mg vedolizumab δεν μείωσε τα ποσοστά προστατευτικής ανοσίας στον ιό της ηπατίτιδας Β σε υποκείμενα που εμβολιάστηκαν ενδομυϊκά με 3 δόσεις ανασυνδυασμένου επιφανειακού αντιγόνου ηπατίτιδας Β. Τα υποκείμενα που εκτέθηκαν στο vedolizumab εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής μετά τη λήψη αδρανοποιημένου, από του στόματος εμβολίου για τη χολέρα. Η επίδραση σε άλλα από του στόματος και ρινικά εμβόλια είναι άγνωστη. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς να έχουν πραγματοποιήσει τους απαραίτητους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν την έναρξη της θεραπείας με vedolizumab. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με vedolizumab μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν εμβόλια από μη ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση της λοίμωξης από εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab. Η χορήγηση του εμβολίου της γρίπης πρέπει να γίνεται με ένεση σύμφωνα με την κλινική πρακτική ρουτίνας. Άλλα εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα με το vedolizumab, μόνο εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς έναντι των κινδύνων.

Επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn

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

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

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

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

Εμβολιασμοί

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη για να αποτρέψουν την κύηση και να συνεχίζουν τη χρήση της για τουλάχιστον 18 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση.

Κύηση

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

Σε μια μικρή προοπτική μελέτη παρατήρησης, το ποσοστό των μειζόνων συγγενών διαμαρτιών ήταν 7,4% σε 99 γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 5,6% σε 76 γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος [RR] 1,07, διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ] 95%: 0,33, 3,52).

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

Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του vedolizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν τα οφέλη υπερσκελίζουν σαφώς κάθε δυνητικό κίνδυνο τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Θηλασμός

Το vedolizumab έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του vedolizumab στα θηλάζοντα βρέφη και οι επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος είναι άγνωστες. Σε μια μελέτη μόνο του γάλακτος κατά τον θηλασμό, η οποία αξιολόγησε τη συγκέντρωση του vedolizumab στο μητρικό γάλα γαλουχούντων γυναικών με ενεργή ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που λάμβαναν vedolizumab, η συγκέντρωση του vedolizumab στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ήταν κατά προσέγγιση 0,4% έως 2,2% της συγκέντρωσης στον ορό της μητέρας που λήφθηκε από μελέτες του vedolizumab που είχαν γίνει στο παρελθόν. Η εκτιμώμενη μέση ημερήσια προσλαμβανόμενη από το βρέφος δόση vedolizumab

ήταν 0,02 mg/kg/ημέρα, που είναι κατά προσέγγιση 21% της προσαρμοσμένης για το σωματικό βάρος μέσης ημερήσιας δόσης της μητέρας.

Η χρήση του vedolizumab σε θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να λαμβάνει υπόψη το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα και τους δυνητικούς κινδύνους για το βρέφος.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το vedolizumab έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή έχει αναφερθεί ζάλη σε μικρό αριθμό ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα, γρίπη και παραρρινοκολπίτιδα), κεφαλαλγία, ναυτία, πυρεξία, κόπωση, βήχας, αρθραλγία.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο συνολικό προφίλ ασφάλειας και στις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που ελάμβαναν υποδόριο vedolizumab σε σύγκριση με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβιο vedolizumab, με εξαίρεση τις αντιδράσεις της θέσης ένεσης (με υποδόρια χορήγηση).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Πνευμονία, Λοίμωξη από Clostridium difficile, Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, Γρίπη, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Έρπης ζωστήρας
	Όχι συχνές	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, Καντιντιασική αιδοιοκολπίτιδα, Καντιντίαση του στόματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησία
Διαταραχές του οφθαλμού	Όχι συχνές	Θάμβος οράσεως
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος, Ρινική συμφόρηση, Βήχας
Γαστρεντερικές διαταραχές	Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
	Συχνές	Απόστημα του πρωκτού, Ραγάδα του πρωκτού, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση κοιλίας, Μετεωρισμός, Αιμορροΐδες
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Έκζεμα, Ερύθημα, Νυκτερινοί ιδρώτες, Ακμή
	Όχι συχνές	Μόλυνση των θυλακίων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, Πόνος σε ράχη, Μυϊκή αδυναμία, Κόπωση, Άλγος στο άκρο

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία, Αντίδραση στη θέση έγχυσης (συμπεριλαμβανομένων: Άλγους στη θέση έγχυσης και Ερεθισμού στη θέση έγχυσης), Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, Αντιδράσεις της θέσης ένεσης [#]
	Όχι συχνές	Ρίγη, Αίσθηση ψύχους

[#]Μόνο υποδόρια χορήγηση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (συμπεριλαμβανομένου πόνου, οιδήματος, ερυθρήματος ή κνησμού) αναφέρθηκαν στο 5,1% των ασθενών που ελάμβαναν υποδόριο vedolizumab (συνολική ανάλυση ασφάλειας). Καμία δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας της μελέτης ή αλλαγές του δοσολογικού σχήματος. Η πλειονότητα των αντιδράσεων της θέσης ένεσης υποχώρησε εντός 1–4 ημερών. Δεν υπήρξαν αναφορές αναφυλαξίας μετά από υποδόρια χορήγηση vedolizumab

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI 1 και 2 με ενδοφλέβιο vedolizumab, το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,70 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν πρωτίστως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με vedolizumab μετά την αντιμετώπιση της λοίμωξης.

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI 1 και 2 με ενδοφλέβιο vedolizumab, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,07 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,06 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Με την πάροδο του χρόνου, δεν υπήρξε καμία σημαντική αύξηση του ποσοστού των σοβαρών λοιμώξεων.

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

Σε κλινικές μελέτες με υποδόριο vedolizumab, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,26 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab. Οι συχνότερες λοιμώξεις ήταν ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα και γρίπη.

Σε κλινικές μελέτες με υποδόριο vedolizumab, το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υποδόριο vedolizumab.

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβιο και υποδόριο vedolizumab, το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με vedolizumab και είχαν BMI 30 kg/m² και άνω ήταν υψηλότερο αυτού εκείνων με BMI χαμηλότερο των 30 kg/m².

Σε κλινικές μελέτες με ενδοφλέβιο και υποδόριο vedolizumab, αναφέρθηκε ελαφρά υψηλότερη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και είχαν προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα.

Κακοήθεια

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L04AG05.

Μηχανισμός δράσης

Το vedolizumab είναι ένας βιολογικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δρα εκλεκτικά στο έντερο. Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά στην α β ₇ ιντεγκρίνη, η οποία εκφράζεται κατά προτίμηση στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα του εντέρου. Συνδεδεμένο στην α β ₇ σε συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα, το vedolizumab αναστέλλει την προσκόλληση αυτών των κυττάρων στο μόριο προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (MAdCAM-1) αλλά όχι στο αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1). Το MAdCAM-1 εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου και παίζει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό των T λεμφοκυττάρων σε ιστούς της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab δεν δεσμεύεται στις ιντεγκρίνες α β ₁ και α β ₇ ούτε αναστέλλει τη λειτουργία τους.

Η ιντεγκρίνη α β ₇ εκφράζεται σε ένα διακριτό υποσύνολο βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μνήμης που μεταναστεύουν κατά προτίμηση στη γαστρεντερική οδό και προκαλούν φλεγμονή που είναι χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, που και οι δύο αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις ανοσολογικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab περιορίζει τη γαστρεντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης της α β ₇ με MAdCAM-1 με το vedolizumab αποτρέπει τη μετάβαση των μνημονικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων του εντέρου στο αγγειακό ενδοθήλιο του παρεγχυματικού ιστού σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου και προκάλεσε αναστρέψιμη τριπλή αύξηση αυτών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο πρόδρομος του vedolizumab στα ποντίκια καταπράυνε τη γαστρεντερική φλεγμονή στους λευκοκέφαλους ταμαρίνους, οι οποίοι αναπτύσσουν ένα πρότυπο ελκώδους κολίτιδας.

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

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

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με vedolizumab ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι του vedolizumab, η πλειονότητα των οποίων είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι του vedolizumab συσχετίζεται με αυξημένη κάθαρση του vedolizumab και χαμηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές με το ενδοφλέβιο vedolizumab σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,2 έως 10 mg/kg, παρατηρήθηκε > 95% κορεσμός των υποδοχέων $\alpha_4\beta_7$ σε υποσύνολα κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων που συμμετείχαν στην ανοσολογική παρατήρηση του εντέρου των ασθενών.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ελκώδης κολίτιδα - vedolizumab για ενδοφλέβια χορήγηση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλέβιου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή, ενεργό ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 και επιμέρους βαθμολογία ≥ 2 ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα) καταδείχθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 52 (GEMINI 1). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη είχαν αποτύχει με 1 τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, των ανοσοτροποποιητικών ή/και του infliximab, ενός TNF α ανταγωνιστή (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν επίσης η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών από το στόμα.

Για την αξιολόγηση των τελικών σημείων της εβδομάδας 6 τυχαιοποιήθηκαν 374 ασθενείς σε διπλά-τυφλή μελέτη (3:2), προκειμένου να λάβουν vedolizumab 300 mg ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ανταπόκριση (ορίζεται ως η μείωση της συνολικής βαθμολογίας Mayo ≥ 3 βαθμούς και $\geq 30\%$ από την τιμή αναφοράς με συνοδευτική μείωση της επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≥ 1 βαθμό ή της απόλυτης επιμέρους βαθμολογίας για την αιμορραγία του ορθού κατά ≤ 1 βαθμό) την εβδομάδα 6. Ο Πίνακας 2 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της GEMINI 1 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6

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

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001[‡]p < 0,05[§]Κλινική ύφεση: Συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς και καμία μεμονωμένη επιμέρους βαθμολογία > 1 βαθμό[¶]Επούλωση βλεννογόνου: Επιμέρους βαθμολογία Mayo ως προς τα ενδοσκοπικά ευρήματα ≤ 1 βαθμό

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

Στη μελέτη GEMINI 1, 2 ομάδες ασθενών έλαβαν vedolizumab την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2. Στην ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοιχτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52, 373 ασθενείς από τις ομάδες 1 και 2, οι οποίοι ελάμβαναν vedolizumab και είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε 1 από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε 8 εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες. Αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς που είχαν επιτύχει κλινική ανταπόκριση και ελάμβαναν κορτικοστεροειδή χρειάστηκε να ξεκινήσουν ένα θεραπευτικό σχήμα σταδιακής μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία που αξιολογήθηκαν.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της GEMINI 1 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52

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

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

[†]p < 0,0001[‡]p < 0,001[§]p < 0,05[¶]Διαρκής κλινική ανταπόκριση: Κλινική ανταπόκριση τις εβδομάδες 6 και 52[#] Διαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση τις εβδομάδες 6 και 52

*Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n = 72 για εικονικό φάρμακο, n = 70 για vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες και n = 73 για vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες

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

Οι ασθενείς στους οποίους δεν επιτεύχθηκε ανταπόκριση την εβδομάδα 6 παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Η κλινική ανταπόκριση βάσει των επιμέρους βαθμολογιών Mayo επιτεύχθηκε την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 14 με μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (32% και 39%, αντίστοιχα) έναντι των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (15% και 21%, αντίστοιχα).

Οι ασθενείς στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 25% των ασθενών την εβδομάδα 28 και την εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση μετά τη λήψη του vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2 και οι οποίοι κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και στους οποίους απωλέσθη η ανταπόκριση, είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 45% των ασθενών έως τις 28 εβδομάδες και στο 36% των ασθενών έως τις 52 εβδομάδες.

Σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης ανοιχτού τύπου, τα οφέλη της θεραπείας με vedolizumab, όπως αυτά αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την επιμέρους βαθμολογία Mayo, η κλινική ύφεση και η κλινική ανταπόκριση εμφανίστηκαν για μέχρι 196 εβδομάδες.

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

Ελκώδης κολίτιδα - vedolizumab για υποδόρια χορήγηση

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του υποδόριου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12 με ενδοσκοπική υποβαθμολογία ≥ 2) καταδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 (VISIBLE 1). Στη VISIBLE 1, οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί ($n = 383$) είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών με κορτικοστεροειδή, με ανοσοτροποποιητικά ή/και με ανταγωνιστές του TNFα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενώς μη ανταποκρινόμενων ασθενών). Επιτρεπόταν η συγχορήγηση σταθερών δόσεων από του στόματος αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών.

Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με ενδοφλέβιο vedolizumab την εβδομάδα 6 ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση. Για την αξιολόγηση των τελικών σημείων της εβδομάδας 52, 216 (56,4%) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διπλά τυφλό τρόπο (2:1:1) σε 1 από τα ακόλουθα σχήματα: 108 mg υποδόριου vedolizumab κάθε 2 εβδομάδες, 300 mg ενδοφλέβιου vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Τα δημογραφικά δεδομένα αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα ασθενών υπό vedolizumab και για την ομάδα ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Η βαθμολογία Mayo αναφοράς ήταν μεταξύ 9 και 12 (σοβαρή ελκώδης κολίτιδα) σε ποσοστό περίπου 62% και μεταξύ 6 και 8 (μέτρια ελκώδης κολίτιδα) σε ποσοστό περίπου 38% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης.

Το πρωτεύον τελικό σημείο κλινικής ύφεσης ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμών και καμία μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1 βαθμού στις 52 εβδομάδες σε ασθενείς στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 της θεραπείας επαγωγής με ενδοφλέβιο vedolizumab. Η κλινική ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση της συνολικής βαθμολογίας Mayo ≥ 3 βαθμών και $\geq 30\%$ από τη βαθμολογία αναφοράς με συνοδευτική μείωση της υποβαθμολογίας πρωκτορραγίας ≥ 1 βαθμού ή απόλυτη υποβαθμολογία πρωκτορραγίας ≤ 2 βαθμών και καμία μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1 βαθμού.

Ο πίνακας 4 παρουσιάζει τα αξιολογημένα αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας εβδομάδας 52 της VISIBLE I

Τελικό σημείο ^α	Εικονικό φάρμακο ^β n = 56	Vedolizumab SC 108 mg κάθε 2 εβδομάδες n = 106	Vedolizumab IV 300 mg κάθε 8 εβδομάδες n = 54	Εκτίμηση ^γ της διαφοράς θεραπείας (95% CI) Vedolizumab SC έναντι εικονικού φαρμάκου	Τιμή p ^γ
Κλινική ύφεση ^δ	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7, 45,0)	p < 0,001
Επούλωση βλεννογόνου ^ε	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1, 49,3)	p < 0,001
Διαρκής κλινική ανταπόκριση ^{στ}	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2, 50,9)	p < 0,001
Διαρκής κλινική ύφεση ^ς	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6, 25,7)	p = 0,076 (ΜΣ)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ^η	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5, 43,7)	p = 0,067 (ΜΣ)

^αΤα τελικά σημεία παρουσιάζονται με τη σειρά που διεξήχθη η δοκιμή σταθερής ακολουθίας για έλεγχο του σφάλματος τύπου 1 στο 5%

^βΗ ομάδα εικονικού φαρμάκου περιλαμβάνει εκείνα τα υποκείμενα που έλαβαν ενδοφλέβιο vedolizumab την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2 και τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη του εικονικού φαρμάκου από την εβδομάδα 6 έως την εβδομάδα 52.

^γΗ εκτίμηση της διαφοράς θεραπείας και η τιμή p για όλα τα τελικά σημεία βασίζεται στη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel

^δΚλινική ύφεση: Συνολική βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμών και καμία μεμονωμένη υποβαθμολογία > 1 βαθμού την εβδομάδα 52

^εΕπούλωση βλεννογόνου: Ενδοσκοπική βαθμολογία Mayo ≤ 1 βαθμού

^{στ}Διαρκής κλινική ανταπόκριση: Κλινική ανταπόκριση τις εβδομάδες 6 και 52

^ςΔιαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση τις εβδομάδες 6 και 52

^ηΚλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη και διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή και βρίσκονταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη

ήταν n = 24 για το εικονικό φάρμακο, n = 45 για το υποδόριο vedolizumab και n = 21 για το ενδοφλέβιο vedolizumab

MΣ = μη σημαντικό (αμφίπλευρη τιμή p > 0,05)

Τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αναλύθηκαν σε υποομάδες ασθενών που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα (37%, n = 80) και ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα (63%, n = 136). Τα αποτελέσματα των ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και υποδόριο vedolizumab σε αυτές τις υποομάδες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της μελέτης VISIBLE 1 την εβδομάδα 52 αναλυμένα σύμφωνα με την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα

	Θεραπεία μία φορά κάθε 2 εβδομάδες	
	Εικονικό φάρμακο	Vedolizumab SC 108 mg
Αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα	n = 19	n = 39
Κλινική ύφεση	5,3%	33,3%
Επούλωση βλεννογόνου	5,3%	46,2%
Διαρκής κλινική ανταπόκριση	15,8%	66,7%
Διαρκής κλινική ύφεση	0%	2,6%
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ^α	8,3%	27,3%
Καμία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα	n = 37	n = 67
Κλινική ύφεση	18,9%	53,7%
Επούλωση βλεννογόνου	29,7%	62,7%
Διαρκής κλινική ανταπόκριση	35,1%	62,7%
Διαρκής κλινική ύφεση	8,1%	22,4%
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ^β	8,3%	30,4%

^α Οι ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν n = 12 για το εικονικό φάρμακο και n = 22 για το υποδόριο vedolizumab

^β Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν n = 12 για το εικονικό φάρμακο και n = 23 για το υποδόριο vedolizumab

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL) αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ), ένα ειδικό εργαλείο για τη συγκεκριμένη νόσο, και του EuroQol-5 διαστάσεων (EQ-5D, συμπεριλαμβανομένου του EQ 5D VAS), που αποτελεί γενικό δείκτη μέτρησης. Η παραγωγικότητα στην εργασία αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου μείωσης της παραγωγικότητας και της δραστηριότητας (WPAI-UC). Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υποδόριο vedolizumab διατήρησαν βελτιώσεις στις βαθμολογίες IBDQ, EQ-5D και WPAI-UC την εβδομάδα 52 σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη VISIBLE 1 ήταν επιλέξιμοι να ενταχθούν σε μια συνεχιζόμενη μελέτη επέκτασης, ανοιχτής επισήμανσης, για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υποδόριο vedolizumab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι ασθενείς στη VISIBLE 1 στους οποίους δεν επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 έλαβαν μια τρίτη δόση 300 mg vedolizumab με ενδοφλέβια έγχυση την εβδομάδα 6. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μια τρίτη δόση 300 mg vedolizumab με ενδοφλέβια έγχυση την εβδομάδα 6,

επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 14 σε ποσοστό 79,7% (114/143). Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 14 ήταν επιλέξιμοι να ενταχθούν στη μελέτη ανοικτής επισήμανσης και να λάβουν υποδόριο vedolizumab 108 mg κάθε 2 εβδομάδες. Η κλινική ύφεση, όπως αξιολογήθηκε με την μερική βαθμολογία Mayo (ένα τυποποιημένο μέτρο που περιλαμβάνει 3 από τις 4 βαθμολογούμενες υποκλίμακες της πλήρους βαθμολογίας Mayo: συχνότητα κενώσεων, πρωκτορραγία και γενική αξιολόγηση από τον ιατρό) επιτεύχθηκε από το 39,2% (40/102) αυτών των ασθενών την εβδομάδα 40 μετά από τη μετάβαση σε υποδόριο vedolizumab στη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα θεραπείας με ενδοφλέβιο vedolizumab στη VISIBLE 1 έλαβαν 300 mg vedolizumab ενδοφλεβίως τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια έως την εβδομάδα 52. Την εβδομάδα 52 αυτοί οι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης και ελάμβαναν 108 mg υποδόριου vedolizumab κάθε 2 εβδομάδες. Η κλινική ύφεση, όπως αξιολογήθηκε από τη μερική βαθμολογία Mayo διατηρήθηκε σε 77% των ασθενών στις 24 εβδομάδες μετά από τη μετάβαση στο υποδόριο vedolizumab στη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης.

Νόσος του Crohn – vedolizumab για υποδόρια χορήγηση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ενδοφλέβιου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό νόσο του Crohn (βαθμολογία 220 έως 450 σύμφωνα με τον Δείκτη Ενεργότητας της νόσου του Crohn [CDAI]) αξιολογήθηκαν σε 2 μελέτες (GEMINI 2 και 3). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί είχαν αποτύχει σε 1 τουλάχιστον συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών ή/και ανταγωνιστών TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς). Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων από του στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσοτροποποιητικών και αντιβιοτικών.

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

Η μελέτη GEMINI 2 συνίστατο σε 2 ομάδες ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2: Στην ομάδα 1 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο με διπλά-τυφλό τρόπο και στην ομάδα 2 οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab 300 mg με ανοικτή χορήγηση. Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52, 461 ασθενείς από τις ομάδες 1 και 2, οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με vedolizumab και στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση κατά ≥ 70 σημεία της βαθμολογίας CDAI από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 6 τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1:1) σε 1 από τα παρακάτω θεραπευτικά σχήματα που ξεκίνησε την εβδομάδα 6: vedolizumab 300 mg κάθε 8 εβδομάδες, vedolizumab 300 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 6 χρειάστηκε να ξεκινήσουν σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 (βλ. Πίνακα 7).

Η μελέτη GEMINI 3 ήταν η δεύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10 στην υποομάδα ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία και σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς) καθώς και στο γενικό πληθυσμό, που περιελάμβανε επίσης ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε 1 συμβατική θεραπεία τουλάχιστον και δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Οι ασθενείς (n = 416), οι οποίοι κατά περίπου 75% ήταν ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με

ανταγωνιστή TNFα, τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1), προκειμένου να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 6 στον υποπληθυσμό που είχε αποτύχει στη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Όπως σημειώνεται στον Πίνακα 6, παρόλο που το πρωτεύον τελικό σημείο δεν επιτεύχθηκε, οι επεξηγηματικές αναλύσεις δείχνουν ότι παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικά αποτελέσματα.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα των μελετών GEMINI 2 και 3 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10

Τελικό σημείο μελέτης	Εικονικό φάρμακο	Vedolizumab IV
Μελέτη GEMINI 2		
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 6		
Συνολικά	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	4% (n = 70)	11% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, εβδομάδα 6		
Συνολικά	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα	23% (n = 70)	24% (n = 105)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Μεταβολή CRP ορού από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 6, διάμεση (μg/ml)		
Συνολικά [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Μελέτη GEMINI 3		
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 6		
Συνολικά [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Κλινική ύφεση, εβδομάδα 10		
Συνολικά	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Παρατεταμένη κλινική ύφεση ^{#,¶}		
Συνολικά	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση, εβδομάδα 6		
Συνολικά [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Αποτυχία σε ανταγωνιστή(ές) TNFα [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
Χωρίς θεραπεία με ανταγωνιστή(ές) TNFα [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]μη στατιστικά σημαντική

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

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

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

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

[^]Επεξηγηματικό Τελικό Σημείο

Πίνακας 7. Αποτελέσματα της μελέτης GEMINI 2 για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 52

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

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν κορτικοστεροειδή από του στόματος στην περίοδο αναφοράς, οι οποίοι είχαν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από την εβδομάδα 6 και εμφάνισαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών ήταν n = 82 για το εικονικό φάρμακο, n = 82 για το vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες και n = 80 για το vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες

[¶]Διαρκής κλινική ύφεση: Κλινική ύφεση σε ποσοστό ≥ 80% των επισκέψεων της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας επίσκεψης (εβδομάδα 52)

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

Επεξηγηματικές αναλύσεις παρέχουν πρόσθετα δεδομένα για τους βασικούς υποπληθυσμούς που μελετήθηκαν. Στην GEMINI 2, περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν ήδη αποτύχει σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, στο 28% που ελάμβανε vedolizumab κάθε 8 εβδομάδες, στο 27% που ελάμβανε vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες και στο 13% που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, επετεύχθη κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Η αυξημένη κλινική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε ποσοστά 29%, 38%, 21%, αντίστοιχα, και η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή επιτεύχθηκε σε ποσοστά 24%, 16%, 0%, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς που δεν κατόρθωσαν να δείξουν ανταπόκριση την εβδομάδα 6 στη μελέτη GEMINI 2 παρέμειναν στη μελέτη και ελάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Αυξημένη κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 14 για μεγαλύτερες αναλογίες των ασθενών που ελάμβαναν vedolizumab (16% και 22%, αντίστοιχα) συγκριτικά με τα ποσοστά ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (7% και 12%, αντίστοιχα). Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά της κλινικής ύφεσης μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε αυτά τα χρονικά σημεία. Οι αναλύσεις κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 6, αλλά πέτυχαν ανταπόκριση την εβδομάδα 10 ή την εβδομάδα 14, υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με νόσο του Crohn που δεν ανταποκρίνονται μπορεί να ωφεληθούν από μια δόση vedolizumab την εβδομάδα 10.

Οι ασθενείς που απώλεσαν την ανταπόκριση στο vedolizumab όταν υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθε 8 εβδομάδες στη μελέτη GEMINI 2 είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν σε μια ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 23% των ασθενών την εβδομάδα 28 και στο 32% των ασθενών την εβδομάδα 52.

Οι ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση ύστερα από λήψη του vedolizumab τις εβδομάδες 0 και 2 και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο (για 6 έως 52 εβδομάδες) και απώλεσαν την ανταπόκρισή τους είχαν τη δυνατότητα να συμμετάσχουν στην ανοικτή μελέτη επέκτασης και να λαμβάνουν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η κλινική ύφεση επιτεύχθηκε στο 46% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 28 εβδομάδων και στο 41% των ασθενών σε διάστημα μέχρι 52 εβδομάδων.

Σε αυτήν την ανοικτή μελέτη επέκτασης, κλινική ύφεση και κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκαν σε ασθενείς για μέχρι 196 εβδομάδες.

Η επεξηγηματική ανάλυση έδειξε ότι κλινικά σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στις ομάδες που λάμβαναν vedolizumab κάθε 4 εβδομάδες και κάθε 8 εβδομάδες στη μελέτη GEMINI 2 και οι βελτιώσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από την τιμή αναφοράς μέχρι την εβδομάδα 52 στις βαθμολογίες των ερωτηματολογίων EQ-5D και EQ-5D VAS, στη συνολική βαθμολογία του IBDQ και στις υποκλίμακες του IBDQ για τα εντερικά συμπτώματα και τη συστηματική λειτουργία του εντέρου.

Νόσος του Crohn - vedolizumab για υποδόρια χορήγηση

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του υποδόριου vedolizumab για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο του Crohn (βαθμολογία CDAI 220 έως 450) καταδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 52 (VISIBLE 2). Στη VISIBLE 2, οι ασθενείς που εντάχθηκαν (n = 644) είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια της ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών με κορτικοστεροειδή, με ανοσοτροποποιητικά ή/και με ανταγωνιστές του TNFα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτογενώς μη ανταποκρινόμενων ασθενών). Επιτρεπόταν η συγχορήγηση σταθερών δόσεων από του στόματος αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών.

Οι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε κλινική ανταπόκριση στη μελέτη ανοικτής επισημάνσεως με ενδοφλέβιο vedolizumab την εβδομάδα 6 ήταν επιλέξιμοι για τυχαιοποίηση. Για την αξιολόγηση των τελικών σημείων της εβδομάδας 52, 409 ασθενείς (64%) τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διπλά τυφλό τρόπο (2:1) προκειμένου να λάβουν 108 mg υποδόριου vedolizumab (n = 275) ή υποδόριο εικονικό φάρμακο (n = 134) κάθε 2 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά δεδομένα αναφοράς ήταν παρόμοια για την ομάδα ασθενών υπό vedolizumab και για την ομάδα ασθενών υπό εικονικό φάρμακο. Η CDAI αναφοράς ήταν > 330 (σοβαρή νόσος του Crohn) σε ποσοστό περίπου 41% και ≤ 330 (μέτρια νόσος του Crohn) σε ποσοστό περίπου 59% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης.

Αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ανταπόκριση (οριζόμενη ως μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 70 βαθμών από την τιμή αναφοράς) και που λάμβαναν κορτικοστεροειδή, απαιτείτο να αρχίσουν σχήμα προοδευτικής μείωσης των κορτικοστεροειδών. Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με κλινική ύφεση (βαθμολογία CDAI ≤ 150) την εβδομάδα 52. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό ασθενών με βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση (μείωση ≥ 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 52, το ποσοστό ασθενών με ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη και διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή και βρίσκονταν σε κλινική ύφεση) την εβδομάδα 52 και το ποσοστό ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα στους οποίους είχε επιτευχθεί κλινική ύφεση (βαθμολογία CDAI ≤ 150) την εβδομάδα 52.

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει τα αξιολογημένα αποτελέσματα για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας εβδομάδας 52 της VISIBLE 2

Τελικό σημείο *	Εικονικό φάρμακο [†] n = 134	Vedolizumab SC 108 mg κάθε 2 εβδομάδες n = 275	Εκτίμηση [‡] της διαφοράς θεραπείας (95% CI) vedolizumab SC έναντι εικονικού φαρμάκου	Τιμή p [‡]
Κλινική ύφεση [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8, 23,7)	p = 0,008
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0, 17,5)	p = 0,167 (ΜΣ)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ^{**}	18,2%	45,3%	27,1 (11,9, 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Κλινική ύφεση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*Τα τελικά σημεία παρουσιάζονται με τη σειρά που διεξάχθηκε η δοκιμή σταθερής ακολουθίας για έλεγχο του σφάλματος τύπου 1 στο 5%

[†]Η ομάδα εικονικού φαρμάκου περιλαμβάνει εκείνα τα υποκείμενα που έλαβαν ενδοφλέβιο vedolizumab την εβδομάδα 0 και την εβδομάδα 2 και τυχαιοποιήθηκαν για την λήψη εικονικού φαρμάκου από την εβδομάδα 6 έως την εβδομάδα 52.

[‡]Η εκτίμηση της διαφοράς θεραπείας και η τιμή p για όλα τα τελικά σημεία βασίζεται στη μέθοδο Cochrane-Mantel-Haenszel

[§]Κλινική ύφεση: Βαθμολογία CDAI ≤ 150 την εβδομάδα 52

[#]Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση: μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 100 βαθμούς από την τιμή αναφοράς (εβδομάδα 0) την εβδομάδα 52

^{**} Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή: Οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη και διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή και βρίσκονταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Οι αριθμοί ασθενών που χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν n = 44 για το εικονικό φάρμακο και n = 95 για το υποδόριο vedolizumab.

^{††} Κλινική ύφεση (βαθμολογία CDAI ≤ 150, την εβδομάδα 52) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα (n = 63 εικονικό φάρμακο, n = 107 υποδόριο vedolizumab)

^{‡‡} ονομαστική τιμή p

ΜΣ = μη σημαντικό (αμφίπλευρη τιμή p > 0,05)

Τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία αναλύθηκαν σε υποομάδες ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα (42%, n = 170), ασθενών που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα (51%, n = 210) και ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα που, όμως, δεν είχαν παρουσιάσει αποτυχία της θεραπείας (7%, n = 29). Τα αποτελέσματα των ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και υποδόριο vedolizumab σε αυτές τις υποομάδες παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας εβδομάδας 52 σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα στη VISIBLE 2

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο n = 63	Vedolizumab SC 108 mg κάθε 2 εβδομάδες n = 107	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Vedolizumab SC έναντι εικονικού φαρμάκου
Κλινική ύφεση	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6, 20,3)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6, 20,3)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή**	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2, 46,8)

** Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και χρησιμοποιούσαν από του στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν n = 22 για το εικονικό φάρμακο και n = 39 για το υποδόριο vedolizumab

Πίνακας 10. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας εβδομάδας 52 σε ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα στη VISIBLE 2

Τελικό σημείο	Εικονικό φάρμακο n = 59	Vedolizumab SC 108 mg κάθε 2 εβδομάδες n = 151	Διαφορά θεραπείας (95% CI) Vedolizumab SC έναντι εικονικού φαρμάκου
Κλινική ύφεση	28,8%	46,4%	17,6 (3,8, 31,4)
Βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8, 18,2)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2, 54,5)

** Οι ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και χρησιμοποιούσαν από στόματος κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν n = 20 για το εικονικό φάρμακο και n = 52 για το υποδόριο vedolizumab

Η HRQOL αξιολογήθηκε μέσω του IBDQ, ενός ειδικού εργαλείου για τη συγκεκριμένη νόσο, και του EQ-5D (συμπεριλαμβανομένου του EQ-5D VAS), που αποτελεί γενικό δείκτη μέτρησης. Η παραγωγικότητα στην εργασία αξιολογήθηκε μέσω του WPAI-CD. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υποδόριο vedolizumab διατήρησαν βελτιώσεις στις βαθμολογίες IBDQ, EQ-5D και WPAI-CD την εβδομάδα 52 σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη VISIBLE 2 ήταν επιλέξιμοι να ενταχθούν σε μια συνεχιζόμενη μελέτη επέκτασης, ανοιχτής επισημάνσης για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υποδόριο vedolizumab σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το vedolizumab σε 1 ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 300 mg ενδοφλέβιου vedolizumab ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών τις εβδομάδες 0 και 2, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις στον ορό την εβδομάδα 6 ήταν 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) στην ελκώδη κολίτιδα και 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) στη νόσο του Crohn. Σε μελέτες με ενδοφλέβιο vedolizumab, αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς ελάμβαναν 300 mg ενδοφλέβιου vedolizumab κάθε 8 ή 4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) και 38,3 µg/ml (SD ± 24,43), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) και 34,8 µg/ml (SD ± 22,55), αντίστοιχα.

Σε μελέτες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που ελάμβαναν υποδόριο vedolizumab, αρχίζοντας την εβδομάδα 6, οι ασθενείς ελάμβαναν 108 mg υποδόριου vedolizumab κάθε 2 εβδομάδες. Οι διάμεσες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 35,8 µg/ml (SD ± 15,2) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 31,4 µg/ml (SD ± 14,7) σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η βιοδιαθεσιμότητα του vedolizumab μετά από εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 108 mg σε σχέση με την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση ήταν περίπου 75%. Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (t_{max}) ήταν 7 ημέρες (εύρος 3 έως 14 ημέρες) και η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) ήταν 15,4 µg/ml (SD ± 3,2).

Κατανομή

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

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

Αποβολή

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό βάσει ενδοφλέβιων και υποδόριων δεδομένων δείχνουν ότι η κάθαρση του vedolizumab είναι περίπου 0,162 l/ημέρα (μέσω γραμμικού μονοπατιού αποβολής) και η ημιζωή στον ορό 26 ημέρες. Η ακριβής οδός αποβολής του vedolizumab δεν είναι γνωστή. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις στον πληθυσμό δείχνουν ότι ενώ η χαμηλή αλβουμίνη, το υψηλότερο βάρος σώματος και η προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του vedolizumab, η έκταση των επιδράσεών τους δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Γραμμικότητα

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Κιτρικό νάτριο διϋδρικό
L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική
L-αργινίνη υδροχλωρική
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Διατηρείτε τις προγεμισμένες σύριγγες ή τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Μην καταψύχετε.

Εάν χρειάζεται, μία μεμονωμένη προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να παραμείνει εκτός ψυγείου προστατευμένη από το φως σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως 7 ημέρες. Μη χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 7 ημέρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα σε σύριγγα 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή, λεπτού τοιχώματος βελόνα 27 gauge, 1,27 cm. Η σύριγγα έχει ένα ελαστικό κάλυμμα βελόνας έγκλειστο σε πλαστικό κέλυφος και ελαστικό πώμα εισχώρησης.

Η προγεμισμένη σύριγγα υποδόριου vedolizumab αποτελεί σύστημα χορήγησης φαρμάκου μίας δόσης με εκτέλεση της ένεσης με το χέρι. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει μια συσκευή ασφαλείας που ενεργοποιείται για την επέκταση και ασφάλιση ενός κάλυκα πάνω από τη βελόνα, μόλις ολοκληρωθεί η ένεση.

Συσκευασίες 1 ή 2 προγεμισμένων συριγγών και πολλαπλές συσκευασίες των 6 (6 συσκευασίες της 1) προγεμισμένων συριγγών.

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε σύριγγα 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή, λεπτού τοιχώματος, βελόνα 27 gauge, 1,27 cm. Η σύριγγα έχει ένα ελαστικό κάλυμμα βελόνας έγκλειστο σε πλαστικό κέλυφος και ελαστικό πώμα εισχώρησης.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας υποδόριου vedolizumab αποτελεί σύστημα χορήγησης φαρμάκου μίας δόσης με εκτέλεση της ένεσης με μηχανικό τρόπο. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας διαθέτει μια αυτοματοποιημένη θωράκιση βελόνας που επεκτείνεται και ασφαλίσει πάνω από τη βελόνα, μόλις η συσκευή απομακρυνθεί από τη θέση της ένεσης.

Συσκευασίες 1 ή 2 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας και πολλαπλές συσκευασίες των 6 (6 συσκευασίες της 1) προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες για τη χορήγηση

Αφού βγάλετε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο, περιμένετε 30 λεπτά πριν χορηγήσετε την ένεση, ώστε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εκτεθειμένη στο άμεσο ηλιακό φως.

Μην καταψύχετε. Μην το χρησιμοποιείτε, αν έχει καταψυχθεί.

Ελέγξτε οπτικά το διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να είναι άχρωμο έως κίτρινο. Μη χρησιμοποιείτε μια προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα ή προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/14/923/002: 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/14/923/003: 2 προγεμισμένες σύριγγες

EU/1/14/923/004 Πολλαπλή συσκευασία: 6 προγεμισμένες σύριγγες (6 συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας)

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

EU/1/14/923/005: 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

EU/1/14/923/006: 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

EU/1/14/923/007 Πολλαπλή συσκευασία: 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα (6 συσκευασίες της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Δεκεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

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

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (300 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (300 mg)

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

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

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

300 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX) – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ (108 mg)
(ΕΞΑΙΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διϋδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα
2 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση
Για μία χρήση μόνο.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΜΕ BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διυδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολλαπλή συσκευασία: 6 προγεμισμένες σύριγγες (6 συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/004 (6x1 προγεμισμένες σύριγγες)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) —
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ (108 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διωδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/004 (6x1 προγεμισμένη σύριγγα)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΑΛΥΨΗΣ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ) (108 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vedolizumab

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S (ως λογότυπο της Takeda)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για μία χρήση μόνο.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (108 mg)

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

Entyvio 108 mg ενέσιμο
vedolizumab
Υποδόρια χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

0,68 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX) – ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ (108 mg)
(ΕΞΑΙΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διϋδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

Για μία χρήση μόνο.

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

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

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΜΕ BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διωδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολλαπλή συσκευασία: 6 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (6 συσκευασίες της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/007 (6x1 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) —
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ (108 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα
vedolizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 108 mg vedolizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο διωδρικό, L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύετε από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/007 (6x1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΑΛΥΨΗΣ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ) (108 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
vedolizumab

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S (ως λογότυπο της Takeda)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για μία χρήση μόνο.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ (108 mg)

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

Entyvio 108 mg ενέσιμο
vedolizumab
Υποδόρια χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

0,68 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Entyvio

Το Entyvio περιέχει τη δραστική ουσία «vedolizumab». Το vedolizumab ανήκει σε μια ομάδα βιολογικών φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα (MAbs).

Πώς δρα το Entyvio

Το Entyvio δρα εμποδίζοντας μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα, τη νόσο του Crohn και τη ληκυθίτιδα. Αυτό περιορίζει την έκταση της φλεγμονής.

Γιατί χρησιμοποιείται το Entyvio

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

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

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια νόσος που προκαλεί φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

Ληκυθίτιδα

Η ληκυθίτιδα είναι μια νόσος η οποία προκαλεί φλεγμονή στο εσωτερικό τοίχωμα του θυλάκου (λήκυθος) που δημιουργήθηκε κατά τη χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας. Εάν έχετε ληκυθίτιδα, μπορεί να σας χορηγηθούν πρώτα αντιβιοτικά. Εάν δεν

ανταποκριθείτε αρκετά καλά στα αντιβιοτικά, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Entyvio

Μη χρησιμοποιήσετε το Entyvio

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Entyvio.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, όταν χρησιμοποιείτε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ των δόσεων:

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Entyvio

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

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε προηγουμένως πάρει:

- natalizumab: (ένα φάρμακο για την πολλαπλή σκλήρυνση) ή
- rituximab (ένα φάρμακο για ορισμένους τύπους καρκίνου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας).

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας χορηγείται το Entyvio.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Το Entyvio περνάει στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση που μπορεί αυτό να έχει στο βρέφος σας και στην παραγωγή γάλακτος. Πρέπει να αποφασιστεί, εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα σταματήσει η χρήση του Entyvio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων. Ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει νιώσει ζάλη μετά τη λήψη του Entyvio. Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς να χορηγηθεί το Entyvio

Πόσο Entyvio θα λάβετε

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

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

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

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

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

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

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

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Entyvio

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- αλλεργικές αντιδράσεις (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) –τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση, κνησμό του δέρματος, πρήξιμο, αίσθημα αδιαθεσίας, πόνο στη θέση έγχυσης, ερυθρότητα του δέρματος και
- λοιμώξεις (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) –τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: ρίγη ή τρέμουλο, υψηλό πυρετό ή εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

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

- κοινό κρυολόγημα
- πόνο στις αρθρώσεις
- πονοκέφαλο

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

- πνευμονία
- λοίμωξη στο παχύ έντερο από το βακτήριο *Clostridium difficile*
- πυρετό
- θωρακική λοίμωξη
- μεταβολές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατός σας, αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος)
- κόπωση
- βήχα
- γρίπη
- οσφυαλγία
- πονόλαιμο
- λοίμωξη παραρρινίου κόλπου
- κνησμό / φαγούρα
- εξάνθημα και ερυθρότητα
- πόνο στο άκρο
- μυϊκές κράμπες
- μυϊκή αδυναμία
- λοίμωξη του φάρυγγα
- γαστρεντερίτιδα
- πρωκτική λοίμωξη
- πρωκτικά έλκη
- σκληρά κόπρανα
- φουσκωμένο στομάχι
- αέρια
- υψηλή πίεση του αίματος

- αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος
- στομαχικό καύσο
- αιμορροΐδες
- βουλωμένη μύτη
- έκζεμα
- νυχτερινοί ιδρώτες
- ακμή
- αιμορραγία του ορθού
- δυσφορία στο θώρακα
- έρπης ζωστήρας

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

- ερυθρότητα και ευαισθησία των θυλάκων των τριχών
- λοίμωξη από ζυμομύκητα στον φάρυγγα και το στόμα
- κοιλιακή λοίμωξη
- θαμπή όραση (απώλεια της οξύτητας της όρασης)

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

- αιφνίδια, βαριά αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, γρήγορο καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ίλιγγο, απώλεια της συνείδησης και κατάρρευση (αναφυλακτική αντίδραση και αναφυλακτική καταπληξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, μώλωπες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- πνευμονική νόσος που προκαλεί δύσπνοια (διάμεση πνευμονοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Entyvio

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

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

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

Το Entyvio προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

Ανασυσταθέν διάλυμα και αραιωμένο διάλυμα: Χρησιμοποιήστε τα αμέσως. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί για έως 8 ώρες στους 2 °C-8 °C. Το αραιωμένο διάλυμα σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) μπορεί να

αποθηκευτεί έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 25 °C ή έως 24 ώρες σε ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για συνδυαστικό συνολικό διάστημα 24 ωρών. Ένα διάστημα 24 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει έως 8 ώρες στους 2 °C-8 °C για το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο και έως 12 ώρες στους 20 °C-25 °C για το αραιωμένο διάλυμα στον σάκο έγχυσης, αλλά ο σάκος έγχυσης πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για το υπόλοιπο του χρονικού διαστήματος 24 ωρών. Τυχόν χρόνος κατά τον οποίο το ανασυσταθέν διάλυμα αφήνεται στο φιαλίδιο θα πρέπει να αφαιρείται από τον χρόνο για τον οποίο το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί στον σάκο έγχυσης.

Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια στο υγρό ή αποχρωματισμό (το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο ανοιχτό) πριν από τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Entyvio

- Η **δραστική ουσία** είναι το vedolizumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.
- Τα **άλλα συστατικά** είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, η L-αργινίνη υδροχλωρική, η σακχαρόζη και το πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Entyvio και περιεχόμενα της συσκευασίας

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια

Οδηγίες ανασύστασης και έγχυσης

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

Μόλις ανασυσταθεί, το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί το συντομότερο δυνατόν

	Συνθήκες φύλαξης	
	Ψυγείο (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο	8 ώρες	Μην το αφήνετε σε αναμονή ¹
Αραιωθέν διάλυμα σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	24 ώρες ^{2,3}	12 ώρες ²

¹ Για την ανασύσταση επιτρέπονται έως 30 λεπτά

² Αυτός ο χρόνος προϋποθέτει ότι το ανασυσταθέν διάλυμα αραιώνεται αμέσως στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και διατηρείται αποκλειστικά στον σάκο έγχυσης. Τυχόν χρόνος κατά τον οποίο το ανασυσταθέν διάλυμα αφήνεται στο φιαλίδιο θα πρέπει να αφαιρείται από τον χρόνο για τον οποίο το διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί στον σάκο έγχυσης.

³ Αυτή η περίοδος μπορεί να περιλαμβάνει έως και 12 ώρες στους 20 °C-25 °C.

Μην καταψύχετε. Μην αποθηκεύετε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος ή του διαλύματος έγχυσης για να το επαναχρησιμοποιήσετε.
Κάθε φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα vedolizumab

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Entyvio

Το Entyvio περιέχει τη δραστική ουσία «vedolizumab». Το vedolizumab ανήκει σε μια ομάδα βιολογικών φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα (MAbs).

Πώς δρα το Entyvio

Το Entyvio δρα εμποδίζοντας μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Αυτό περιορίζει την έκταση της φλεγμονής.

Γιατί χρησιμοποιείται το Entyvio

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

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

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια νόσος που προκαλεί φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Entyvio

Μη χρησιμοποιήσετε το Entyvio

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Entyvio.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, όταν χρησιμοποιείτε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ των δόσεων:

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Entyvio

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

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε προηγουμένως πάρει:

- natalizumab (ένα φάρμακο για την πολλαπλή σκλήρυνση) ή
- rituximab (ένα φάρμακο για ορισμένους τύπους καρκίνου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας).

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας χορηγείται το Entyvio.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Το Entyvio περνάει στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση που μπορεί αυτό να έχει στο βρέφος σας και στην παραγωγή γάλακτος. Πρέπει να αποφασιστεί, εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα σταματήσει η χρήση του Entyvio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων. Ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει νιώσει ζάλη μετά τη λήψη του Entyvio. Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το ενέσιμο διάλυμα Entyvio 108 mg/ml περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Entyvio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εσείς ή ο φροντιστής σας θα εκπαιδευτείτε στη χρήση των ενέσεων Entyvio κάτω από το δέρμα σας (υποδόριων ενέσεων).

Πόσο Entyvio θα λάβετε

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

Η συνιστώμενη δόση είναι 108 mg Entyvio χορηγούμενα με υποδόρια ένεση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

- Στην αρχή της θεραπείας, ο γιατρός θα χορηγήσει αρχικές δόσεις Entyvio μέσω ενστάλαξης σε μία φλέβα του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα 30 λεπτών.
- Μετά από τουλάχιστον 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις, θα αρχίσετε να λαμβάνετε το Entyvio με υποδόρια ένεση. Η πρώτη υποδόρια ένεση χορηγείται κατά τον χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας έγχυσης και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια.

Ένεση Entyvio

Μπορείτε να κάνετε στον εαυτό σας τις υποδόριες ενέσεις ή να σας τις κάνει ένας φροντιστής, μετά από εκπαίδευση στον τρόπο που γίνονται. Οδηγίες παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή παραλείψετε την ένεση του Entyvio

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε μία δόση, κάνετε την επόμενη ένεση της δόσης το συντομότερο δυνατό και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Entyvio

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) – τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση, κνησμό του δέρματος, πρήξιμο, αίσθημα αδιαθεσίας, πόνο στη θέση έγχυσης, ερυθρότητα του δέρματος
- λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) –τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: ρίγη ή τρέμουλο, υψηλό πυρετό ή εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

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

- κοινό κρυολόγημα
- πόνο στις αρθρώσεις
- πονοκέφαλο

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

- πνευμονία
- λοίμωξη στο παχύ έντερο από το βακτήριο *Clostridium difficile*
- πυρετό
- θωρακική λοίμωξη
- μεταβολές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατός σας, αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος)
- κόπωση
- βήχα
- γρίπη
- οσφυαλγία
- πονόλαιμο
- λοίμωξη παραρρινίου κόλπου
- κνησμό / φαγούρα
- εξάνθημα και ερυθρότητα
- πόνο στο άκρο
- μυϊκές κράμπες
- μυϊκή αδυναμία
- λοίμωξη του φάρυγγα
- γαστρεντερίτιδα
- πρωκτική λοίμωξη
- πρωκτικά έλκη
- σκληρά κόπρανα
- φουσκωμένο στομάχι
- αέρια
- υψηλή πίεση του αίματος

- αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος
- στομαχικό καύσο
- αιμορροΐδες
- βουλωμένη μύτη
- έκζεμα
- νυχτερινοί ιδρώτες
- ακμή
- αντιδράσεις της θέσεως ένεσης (συμπεριλαμβανομένου πόνου, πρηξίματος, ερυθρότητας ή κνησμού)
- έρπης ζωστήρας

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

- ερυθρότητα και ευαισθησία των θυλάκων των τριχών
- λοίμωξη από ζυμομύκητα στον φάρυγγα και το στόμα
- κολπική λοίμωξη
- θαμπή όραση (απώλεια της οξύτητας της όρασης)

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

- αιφνίδια, βαριά αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, γρήγορο καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ίλιγγο, απώλεια της συνείδησης και κατάρρευση (αναφυλακτική αντίδραση και αναφυλακτική καταπληξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, μώλωπες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- πνευμονική νόσος που προκαλεί δύσπνοια (διάμεση πνευμονοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Entyvio

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την επισήμανση μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το Entyvio προορίζεται μόνο για μία χρήση.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Διατηρείτε την/τις προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Εάν χρειάζεται, μία προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να παραμείνει εκτός ψυγείου προστατευμένη από το φως σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως 7 ημέρες. Μην το χρησιμοποιείτε, εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 7 ημέρες.
- Μην καταψύχετε. Μην το αφήνετε στο άμεσο ηλιακό φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια στο υγρό ή αποχρωματισμό (το διάλυμα πρέπει να είναι άχρωμο έως κίτρινο) πριν από τη χορήγηση.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Entyvio

- Η **δραστική ουσία** είναι το vedolizumab. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 108 mg vedolizumab.
- Τα **άλλα συστατικά** είναι το μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, το διυδρικό κιτρικό νάτριο, η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, η L-αργινίνη υδροχλωρική, το πολυσορβικό 80 και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Entyvio και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Entyvio είναι ένα άχρωμο έως κίτρινο ενέσιμο διάλυμα, το οποίο παρέχεται σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα που ενεργοποιείται για την επέκταση και ασφάλιση ενός κάλυκα πάνω από τη βελόνα, μόλις ολοκληρωθεί η ένεση. Η σύριγγα έχει ένα ελαστικό κάλυμμα βελόνας έγκλειστο σε πλαστικό κέλυφος και ελαστικό πώμα εισχώρησης.
- Το Entyvio διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 6 (6x1) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

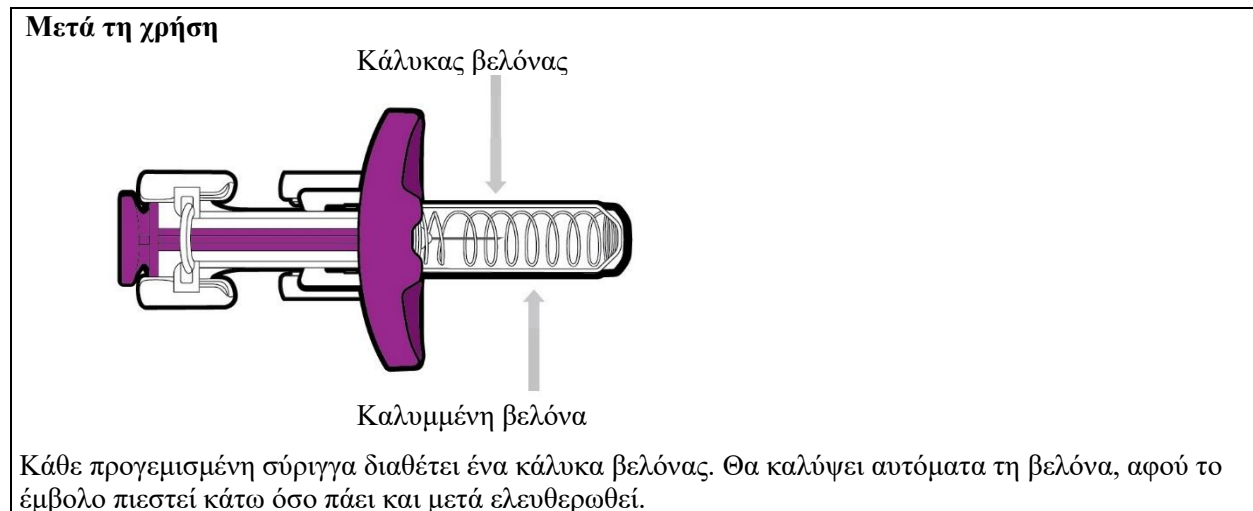
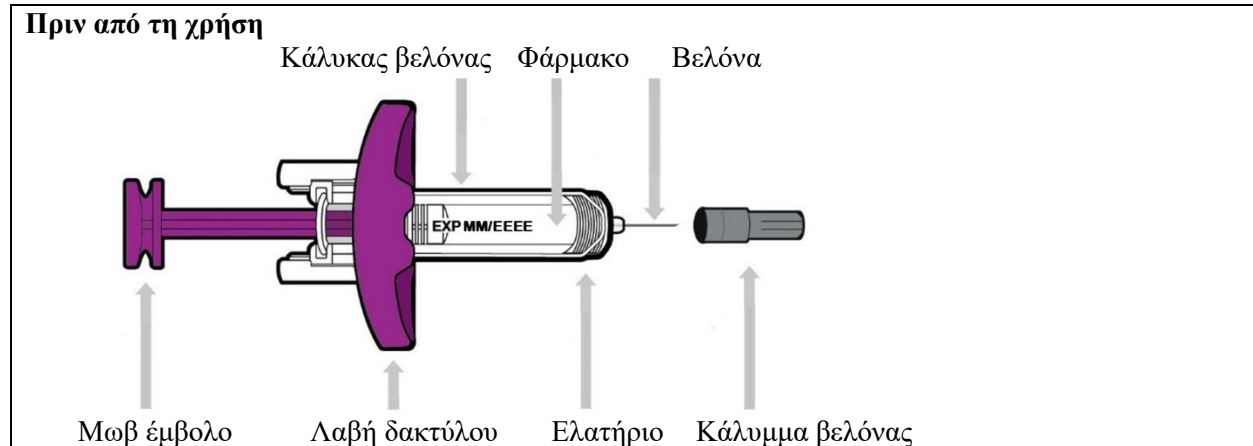
Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια

Οδηγίες χρήσης:

Διαβάστε και ακολουθήστε αυτές τις πληροφορίες πριν κάνετε την ένεση. Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας πρέπει να σας δείξουν πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα Entyvio πριν τη χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Η προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης Entyvio



1) Τοποθετήστε όλα όσα χρειάζεστε για την ένεση σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια

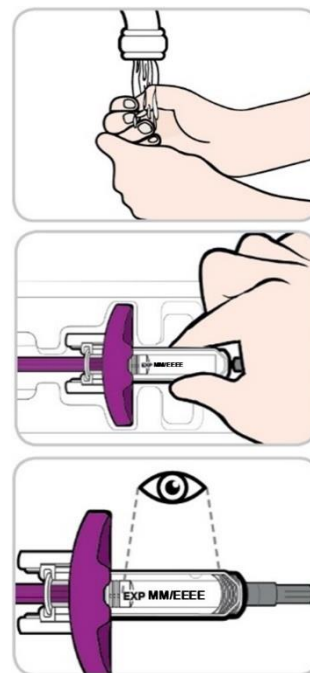
- Βγάλτε το κουτί με την/τις προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) από το ψυγείο.
 - Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι το κουτί είναι κατάλληλα σφραγισμένο. **Μη** χρησιμοποιήσετε την/τις προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες), εάν κάποια από τις σφραγίσεις του κουτιού είναι παραβιασμένη ή λείπει.
 - Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (EXP) πάνω στο κουτί. **Να μην** τη χρησιμοποιείτε, εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.
 - Αφαιρέστε μία προγεμισμένη σύριγγα από το κουτί. Φυλάξτε τυχόν εναπομένουσες προγεμισμένες σύριγγες μέσα στο κουτί, στο ψυγείο.
- Περιμένετε **30 λεπτά**, ώστε να επιτρέψετε στην προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
 - **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη σύριγγα με κανέναν άλλο τρόπο.
 - **Μην** την αφήνετε στο άμεσο ηλιακό φως.
 - **Μην** βγάζετε την προγεμισμένη σύριγγα από τον δίσκο της, έως ότου να είστε έτοιμος/η να κάνετε την ένεση.
- Θα χρειαστείτε επίσης:
 - Επίθεμα οινόπνευματος
 - Τολύπιο βαμβακιού ή γάζα
 - Περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

Περιμένετε 30 λεπτά



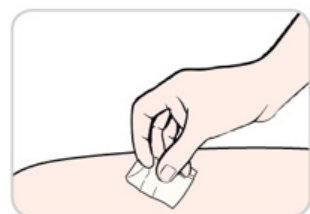
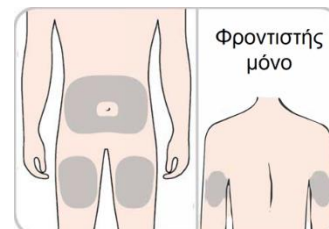
2) Ανοίξτε και ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα

- Πλύνετε τα χέρια σας
- Ξεκολλήστε το χαρτί στον δίσκο και βγάλτε την προγεμισμένη σύριγγα κρατώντας την από το σώμα της.
 - **Μην** ακουμπήσετε το μωβ έμβολο και μην τη σηκώσετε κρατώντας την από αυτό.
 - **Μην** αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας της βελόνας, έως ότου να είστε έτοιμος/η να ενέσετε.
- Επιθεωρήστε την προγεμισμένη σύριγγα για βλάβη.
 - **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα, εάν οποιοδήποτε τμήμα της είναι κατεστραμμένο.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη σύριγγα.
 - **Μην** τη χρησιμοποιήσετε, εάν η ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη σύριγγα έχει παρέλθει.
- Ελέγξτε το φάρμακο. Πρέπει να είναι άχρωμο έως κίτρινο.
 - **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα, εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια.
- Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Αυτό είναι φυσιολογικό.
 - **Μην** επιχειρήσετε να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες αέρα από την προγεμισμένη σύριγγα.
 - **Μην** την ανακινείτε



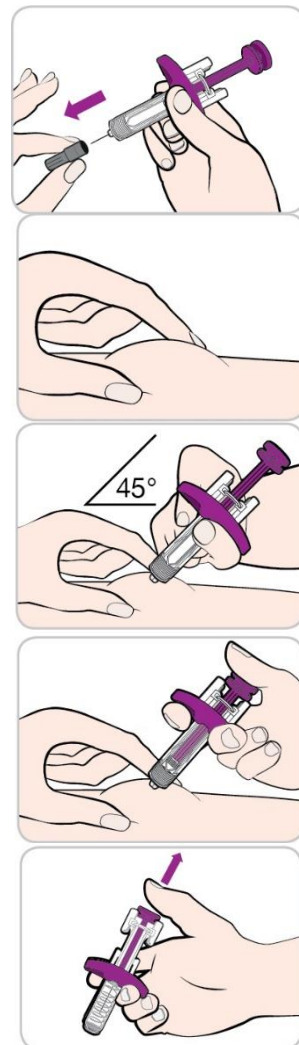
3) Προετοιμάστε τη θέση ένεσης

- **Επιλέξτε μια θέση ένεσης** στο γυμνό σας δέρμα μεταξύ των ακόλουθων:
 - Εμπρός μέρος των μηρών ή
 - Περιοχή του στομαχιού (κοιλιά) εκτός από την περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό ή
 - Πίσω μέρος του άνω βραχίονα (μόνο εάν κάνει την ένεση ο φροντιστής).
- Χρησιμοποιήστε νέα θέση ένεσης ή νέα περιοχή εντός της ίδιας θέσης ένεσης για κάθε ένεση.
 - **Μην** κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, μώλωπες ή σε δέρμα ευαίσθητο, σκληρό, κόκκινο ή που παρουσιάζει βλάβη.
- Σκουπίστε την επιλεγμένη θέση με ένα επίθεμα οινόπνευματος. Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει.
 - **Μην** ακουμπήσετε πλέον αυτή την περιοχή, πριν να κάνετε την ένεση.



4) Κάντε την ένεση Entyvio

- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας ίσια.
 - **Μην** ακουμπήσετε ή τραβήξετε το μωβ έμβολο.
 - Ενδέχεται να δείτε μια σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας.
Αυτό είναι φυσιολογικό.
 - **Μην** αγγίζετε τη βελόνα και μην επανατοποθετήσετε το κάλυμμα στη βελόνα.
 - **Μη** χρησιμοποιείτε μια προγεμισμένη σύριγγα που έχει πέσει.
 - **Μη** χρησιμοποιείτε μια προγεμισμένη σύριγγα με λυγισμένη ή σπασμένη βελόνα.
- Απορρίψτε το κάλυμμα.
- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα με το 1 χέρι και τσιμπήστε το δέρμα γύρω από τη θέση ένεσης με το άλλο σας χέρι.
 - Κρατήστε το τσιμπημένο έως την ολοκλήρωση της ένεσης.
- Εισαγάγετε ολόκληρη τη βελόνα σε γωνία περίπου **45 μοιρών** στο τσιμπημένο δέρμα.
- **Πιέστε το έμβολο μέχρι κάτω όσο πάει**, για να ενέσετε όλο το φάρμακο.
 - Διατηρήστε την πίεση στο έμβολο και τραβήξτε τη βελόνα, για να τη βγάλετε από το δέρμα.
- **Απομακρύνετε τον αντίχειρά σας από το έμβολο**, για να επιτρέψετε στον κάλυκα της βελόνας να καλύψει τη βελόνα.
- Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος στη θέση ένεσης. Εάν συμβεί αυτό, πιέστε ένα τούλιπο βαμβακιού ή μια γάζα στο δέρμα σας.



5) Απορρίψτε τα χρησιμοποιημένα υλικά

- Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στη διάτρηση περιέκτη, όπως περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, αμέσως μετά τη χρήση.
 - Απορρίψτε τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Το υπόλοιπο υλικό μπορεί να απορριφθεί στα οικιακά απόβλητα.



Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Entyvio 108 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας vedolizumab

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Entyvio

Το Entyvio περιέχει τη δραστική ουσία «vedolizumab». Το vedolizumab ανήκει σε μια ομάδα βιολογικών φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα (MAbs).

Πώς δρα το Entyvio

Το Entyvio δρα εμποδίζοντας μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία προκαλούν τη φλεγμονή στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Αυτό περιορίζει την έκταση της φλεγμονής.

Γιατί χρησιμοποιείται το Entyvio

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

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

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια νόσος που προκαλεί φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει το Entyvio για να περιορίσει τα σημεία και συμπτώματα της πάθησής σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Entyvio

Μη χρησιμοποιήσετε το Entyvio:

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Entyvio.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, όταν χρησιμοποιείτε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ των δόσεων:

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Entyvio

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

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε προηγουμένως πάρει:

- natalizumab (ένα φάρμακο για την πολλαπλή σκλήρυνση) ή
- rituximab (ένα φάρμακο για ορισμένους τύπους καρκίνου και ρευματοειδούς αρθρίτιδας).

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί να σας χορηγείται το Entyvio.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Το Entyvio περνάει στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση που μπορεί αυτό να έχει στο βρέφος σας και στην παραγωγή γάλακτος. Πρέπει να αποφασιστεί, εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα σταματήσει η χρήση του Entyvio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας στην οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων. Ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει νιώσει ζάλη μετά τη λήψη του Entyvio. Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγήσετε ή μην χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το ενέσιμο διάλυμα Entyvio 108 mg/ml περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Entyvio

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εσείς ή ο φροντιστής σας θα εκπαιδευτείτε στη χρήση των ενέσεων Entyvio κάτω από το δέρμα σας (υποδόριων ενέσεων).

Πόσο Entyvio θα λάβετε

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

Η συνιστώμενη δόση είναι 108 mg Entyvio χορηγούμενα με υποδόρια ένεση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

- Στην αρχή της θεραπείας, ο γιατρός θα χορηγήσει αρχικές δόσεις Entyvio μέσω ενστάλαξης σε μία φλέβα του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα 30 λεπτών.
- Μετά από τουλάχιστον 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις, θα αρχίσετε να λαμβάνετε το Entyvio με υποδόρια ένεση. Η πρώτη υποδόρια ένεση χορηγείται κατά τον χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας έγχυσης και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια.

Ένεση Entyvio

Μπορείτε να κάνετε στον εαυτό σας τις υποδόριες ενέσεις ή να σας τις κάνει ένας φροντιστής, μετά από εκπαίδευση στον τρόπο που γίνονται. Οδηγίες παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή παραλείψετε την ένεση του Entyvio

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε μία δόση, κάνετε την επόμενη ένεση της δόσης το συντομότερο δυνατό και κάθε 2 εβδομάδες στη συνέχεια.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Entyvio

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) – τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, κνίδωση, κνησμό του δέρματος, πρήξιμο, αίσθημα αδιαθεσίας, πόνο στη θέση έγχυσης, ερυθρότητα του δέρματος και
- λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) –τα σημεία ενδέχεται να περιλαμβάνουν: ρίγη ή τρέμουλο, υψηλό πυρετό ή εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν** εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

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

- κοινό κρυολόγημα
- πόνο στις αρθρώσεις
- πονοκέφαλο

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

- πνευμονία
- λοίμωξη στο παχύ έντερο από το βακτήριο *Clostridium difficile*
- πυρετό
- θωρακική λοίμωξη
- μεταβολές στον τρόπο λειτουργίας του ήπατός σας, αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (φαινούνται στις εξετάσεις αίματος)
- κόπωση
- βήχα
- γρίπη
- οσφυαλγία
- πονόλαιμο
- λοίμωξη παραρρινίου κόλπου
- κνησμό / φαγούρα
- εξάνθημα και ερυθρότητα
- πόνο στο άκρο
- μυϊκές κράμπες
- μυϊκή αδυναμία
- λοίμωξη του φάρυγγα
- γαστρεντερίτιδα
- πρωκτική λοίμωξη
- πρωκτικά έλκη
- σκληρά κόπρανα
- φουσκωμένο στομάχι
- αέρια

- υψηλή πίεση του αίματος
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος
- στομαχικό καύσο
- αιμορροΐδες
- βουλωμένη μύτη
- έκζεμα
- νυχτερινοί ιδρώτες
- ακμή
- αντιδράσεις της θέσεις ένεσης (συμπεριλαμβανομένου πόνου, πρηξίματος, ερυθρότητας ή κνησμού)
- έρπης ζωστήρας

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

- ερυθρότητα και ευαισθησία των θυλάκων των τριχών
- λοίμωξη από ζυμομύκητα στον φάρυγγα και το στόμα
- κολπική λοίμωξη
- θαμπή όραση (απώλεια της οξύτητας της όρασης)

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

- αιφνίδια, βαριά αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, γρήγορο καρδιακό ρυθμό, εφίδρωση, πτώση της αρτηριακής πίεσης, ίλιγγο, απώλεια της συνείδησης και κατάρρευση (αναφυλακτική αντίδραση και αναφυλακτική καταπληξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, μώλωπες

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- πνευμονική νόσος που προκαλεί δύσπνοια (διάμεση πνευμονοπάθεια)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Entyvio

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την επισήμανση μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το Entyvio προορίζεται μόνο για μία χρήση.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Διατηρείτε την/τις προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Εάν χρειάζεται, μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να παραμείνει εκτός ψυγείου προστατευμένη από το φως σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως 7 ημέρες. Μην το χρησιμοποιείτε, εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερες από 7 ημέρες.
- Μην καταψύχετε. Μην το αφήνετε στο άμεσο ηλιακό φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματίδια στο υγρό ή αποχρωματισμό (το διάλυμα πρέπει να είναι άχρωμο έως κίτρινο) πριν από τη χορήγηση.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Entyvio

- Η **δραστική ουσία** είναι το vedolizumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 108 mg vedolizumab.
- Τα **άλλα συστατικά** είναι το κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, το κιτρικό νάτριο διϋδρικό, η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, η L-αργινίνη υδροχλωρική, το πολυσορβικό 80 και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Entyvio και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Entyvio είναι ένα άχρωμο έως κίτρινο ενέσιμο διάλυμα, το οποίο παρέχεται σε γυάλινη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας που διαθέτει μια αυτοματοποιημένη θωράκιση βελόνας που επεκτείνεται και ασφαλίζει πάνω από τη βελόνα, μόλις η συσκευή αφαιρεθεί από τη θέση ένεσης.
- Το Entyvio διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 ή 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 6 (6x1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια

Οδηγίες χρήσης:

Διαβάστε και ακολουθήστε αυτές τις πληροφορίες πριν κάνετε την ένεση. Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας θα πρέπει να σας δείξουν πώς να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Entyvio πριν τη χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας δόσης Entyvio

Πριν από τη χρήση

Μωβ κάλυμμα

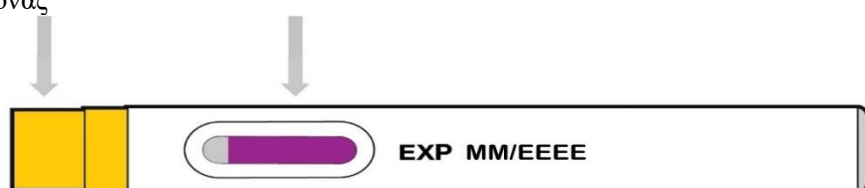
Παράθυρο παρατήρησης



Μετά τη χρήση

Κίτρινη θωράκιση βελόνας

Παράθυρο παρατήρησης
(ολοκληρωμένη ένεση)



1) Τοποθετήστε όλα όσα χρειάζεστε για την ένεση σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια

- Βγάλτε το κουτί με την/τις προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας από το ψυγείο.
 - Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι το κουτί είναι κατάλληλα σφραγισμένο. **Μη** χρησιμοποιήσετε την/τις προγεμισμένη(ες) συσκευή(ές) τύπου πένας, εάν κάποια από τις σφραγίσεις του κουτιού είναι παραβιασμένη ή λείπει.
 - Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (EXP) πάνω στο κουτί. **Να μην** τη χρησιμοποιείτε εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί.
 - Αφαιρέστε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το κουτί. Φυλάξτε τυχόν εναπομένουσες προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας μέσα στο κουτί, στο ψυγείο.
- Περιμένετε **30 λεπτά**, ώστε να επιτρέψετε στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
 - **Μη** θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με κανέναν άλλο τρόπο.
 - **Μην** την αφήνετε στο άμεσο ηλιακό φως.

Περιμένετε 30 λεπτά

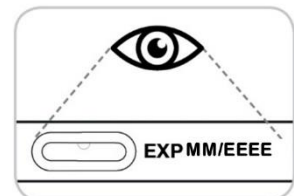
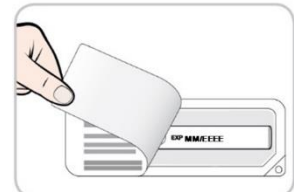


- **Μη** βγάζετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από τον δίσκο της, έως ότου να είστε έτοιμος/η να κάνετε την ένεση.

- Θα χρειαστείτε επίσης:
 - Επίθεμα οινόπνευματος
 - Τολύπιο βαμβακιού ή γάζα
 - Περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

2) Ανοίξτε και ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

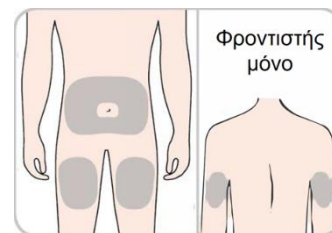
- Πλύνετε τα χέρια σας.
- Ξεκολλήστε το χαρτί στον δίσκο και βγάλτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.
- Ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για βλάβη.
 - **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, εάν οποιοδήποτε τμήμα της είναι κατεστραμμένο.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.
 - **Μην** τη χρησιμοποιήσετε, εάν η ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έχει παρέλθει.
 - Ελέγξτε το φάρμακο. Πρέπει να είναι άχρωμο έως κίτρινο.
 - **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια.
- Ενδέχεται να δείτε φυσαλίδες αέρα μέσα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Αυτό είναι φυσιολογικό.
 - **Μην** την ανακινείτε



3) Προετοιμάστε τη θέση ένεσης

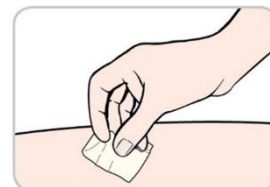
▪ **Επιλέξτε μια θέση ένεσης** στο γυμνό σας δέρμα μεταξύ των ακόλουθων:

- Εμπρός μέρος των μηρών ή
- Περιοχή του στομαχιού (κοιλιά) εκτός από μια περιοχή 5 cm γύρω από τον ομφαλό ή
- Πίσω μέρος του άνω βραχίονα (μόνο εάν κάνει την ένεση ο φροντιστής).



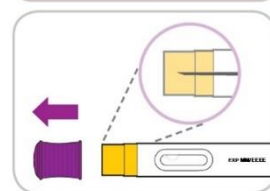
▪ Χρησιμοποιήστε νέα θέση ένεσης ή νέα περιοχή εντός της ίδιας θέσης ένεσης για κάθε ένεση.

- **Μην** κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, μώλωπες ή σε δέρμα ευαίσθητο, σκληρό, κόκκινο ή που παρουσιάζει βλάβη.



▪ Σκουπίστε την επιλεγμένη θέση με ένα επίθεμα οινόπνευματος. Αφήστε το δέρμα σας να στεγνώσει.

- Μην ακουμπήσετε πλέον αυτή την περιοχή, πριν να κάνετε την ένεση.



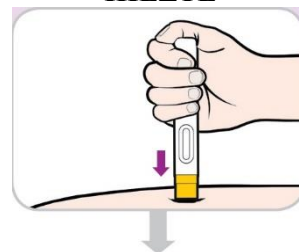
▪ Τραβήξτε το μωβ κάλυμμα ίσια, για να το αφαιρέσετε, και απορρίψτε το.

- **Μη** βάζετε ή πιέζετε τον αντίχειρα, τα άλλα δάχτυλα ή το χέρι πάνω από την κίτρινη θωράκιση της βελόνας.
- **Μην** επανατοποθετείτε το πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- **Μη** χρησιμοποιείτε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας που έχει πέσει.

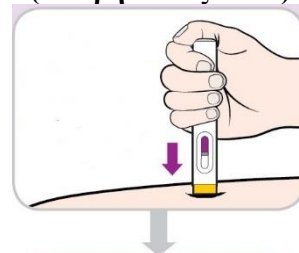
4) Κάνετε την ένεση Entyvio

- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, έτσι ώστε να μπορείτε να δείτε το παράθυρο παρατήρησης.
- Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε γωνία **90 μοιρών** στη θέση ένεσης.
 - Βεβαιωθείτε ότι το **κίτρινο άκρο δείχνει προς τη θέση ένεσης**.
 - **Μην** πιέσετε, έως ότου να είστε έτοιμος να ενέσετε.
- **Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέχρι κάτω όσο πάει**, για να αρχίσετε την ένεση.
- **Κρατήστε και μετρήστε μέχρι το 10** ενώ πιέζετε με σταθερή πίεση. Αυτό θα επιτρέψει να ενεθεί όλο το φάρμακο.
 - Ενδέχεται να ακούσετε 2 κλικ, ένα στην αρχή και ένα κοντά στο τέλος της ένεσης.
- **Επιβεβαιώστε ότι το παράθυρο παρακολούθησης είναι πλήρες με μωβ χρώμα** πριν σταματήσετε να πιέζετε.
 - Ενδέχεται να παρατηρήσετε ένα μικρό μέρος γκρι στο παράθυρο. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Σηκώστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από τη θέση ένεσης.
 - Η κίτρινη θωράκιση βελόνας θα πέσει και θα ασφαλίσει πάνω από τη βελόνα.
 - Εάν το παράθυρο παρατήρησης δεν γεμίσει τελείως, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας. Ενδέχεται να μη λάβατε την πλήρη δόση του φαρμάκου σας.
- Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος στη θέση ένεσης.
Εάν συμβεί αυτό, πιέστε ένα τολύπιο βαμβακιού ή μια γάζα στο δέρμα σας.

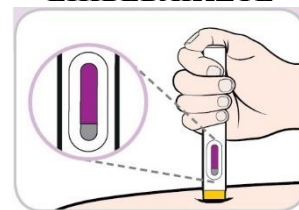
ΠΙΕΣΤΕ



ΚΡΑΤΗΣΤΕ (Μετρήστε ως το 10)



ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΤΕ



5) Απορρίψτε τα χρησιμοποιημένα υλικά

- Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε έναν ανθεκτικό στη διάτρηση περιέκτη, όπως περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, αμέσως μετά τη χρήση.
 - Απορρίψτε τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.



Το υπόλοιπο υλικό μπορεί να απορριφθεί στα οικιακά απόβλητα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για το vedolizumab, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με ηπατική βλάβη από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με στενή χρονική σχέση, μια θετική απόκριση σε διακοπή χορήγησης του φαρμάκου ή/και σε επαναχορήγηση του φαρμάκου, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ του vedolizumab, καθώς και των αυξημένων ηπατικών ενζύμων και της ηπατίτιδας αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα.

Μετά τη μετάβαση από την υποδόρια (SC) στην ενδοφλέβια (IV) χορήγηση, παρουσιάστηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε 8 αυθόρμητες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο της παρούσας PSUR και εντοπίστηκαν 4 σχετικές δημοσιεύσεις στο πλαίσιο μιας γαλλικής εθνικής έρευνας για το vedolizumab, που διεξήχθη από ένα περιφερειακό κέντρο φαρμακοεπαγρύπνησης. Αυτές οι περιπτώσεις ανέφεραν ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν ξεκινούσε εκ νέου η IV χορήγηση του vedolizumab μετά από θεραπεία SC. Έξι περιπτώσεις ήταν σοβαρές, εκ των οποίων μία περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης, και 2 ήταν μη σοβαρές. Η PRAC θεωρεί ότι στην υπάρχουσα προειδοποίηση σχετικά με την υπερευαισθησία στην παράγραφο 4.4. της ΠΧΠ του IV σκευάσματος θα πρέπει να αναφέρεται ότι οι περιπτώσεις σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το ένα σκεύασμα στο άλλο, ώστε να ενισχυθεί η υπάρχουσα προειδοποίηση ότι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν vedolizumab θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

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

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