

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.

Na reconstitutie bevat elke ml 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab is een gehumaniseerd IgG₁-monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte, gelyofiliseerde koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

Pouchitis

Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve chronische pouchitis die een proctocolectomie met aanleggen van een ileoanale anastomose met pouch hebben ondergaan voor colitis ulcerosa en die onvoldoende reageren of niet meer reageren op behandeling met antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in de diagnose en behandeling van colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn of pouchitis (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten de bijsluiter krijgen.

Dosering

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen dosisschema van intraveneuze vedolizumab (vedolizumab i.v.) is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken.

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

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar vedolizumab i.v. 300 mg elke 4 weken.

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

Herbehandeling

Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met vedolizumab i.v. opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de 4 weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 1 jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Ziekte van Crohn

Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab i.v. is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken.

Patiënten met de ziekte van Crohn die geen respons hebben vertoond, kunnen baat vinden bij een dosis vedolizumab i.v. in week 10 (zie rubriek 4.4). De therapie moet vanaf week 14 om de 8 weken worden voortgezet bij patiënten die een respons vertonen. Bij patiënten met de ziekte van Crohn dient de therapie te worden stopgezet als er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen tegen week 14 (zie rubriek 5.1).

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar vedolizumab i.v. 300 mg elke 4 weken.

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

Herbehandeling

Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met vedolizumab i.v. opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de 4 weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 1 jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Pouchitis

Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab i.v. is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken.

De behandeling met vedolizumab moet tegelijk worden geïnitieerd met de standaardzorg antibiotica (bijv. een kuur van vier weken met ciprofloxacin) (zie rubriek 5.1).

Stopzetten van de behandeling moet worden overwogen indien er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen van 14 weken behandeling met vedolizumab.

Herbehandeling

Er zijn geen gegevens met betrekking tot herbehandeling beschikbaar voor patiënten met pouchitis.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

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

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verder verdund vóór intraveneuze toediening.

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten. Patiënten moeten tijdens en na infusie onder toezicht blijven (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel vóór toediening.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vedolizumab i.v. moet toegediend worden in een zorgsetting die is uitgerust voor behandeling van acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, voor het geval die zich voordoen. Geschikte monitoring- en medische ondersteuningsmaatregelen moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik wanneer vedolizumab i.v. wordt toegediend. Alle patiënten moeten tijdens elke infusie voortdurend onder toezicht blijven. Tijdens de eerste 2 infusies, moeten ze gedurende ongeveer 2 uur na voltooiing van de infusie worden opgevolgd voor klachten en symptomen van acute overgevoeligheidsreacties. Voor alle volgende infusies moeten patiënten gedurende ongeveer 1 uur na voltooiing van de infusie onder toezicht blijven.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheidsreacties

In klinisch onderzoek en in het kader van het toezicht na het in de handel brengen zijn infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoeligheidsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matige van aard was (zie rubriek 4.8). Er zijn ook overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die van de subcutane naar de intraveneuze formule overschakelden.

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

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

Infecties

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

Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties of infecties waarvoor de darm een defensieve barrière is (zie rubriek 4.8). Behandeling met vedolizumab mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en artsen moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met vedolizumab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten voor, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties.

Vedolizumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart, moeten patiënten in overeenstemming met de lokale klinische praktijk worden gescreend op tuberculose. Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet een geschikte behandeling worden gestart met een anti-tuberculosebehandeling in overeenstemming met de lokale aanbevelingen, voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart. Bij patiënten die met TBC worden gediagnosticeerd tijdens behandeling met vedolizumab, moet behandeling met vedolizumab worden stopgezet totdat de TBC-infectie is verdwenen.

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

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of verergerende neurologische klachten en symptomen, en moeten neurologische verwijzing overwegen als deze voorkomen. Als PML wordt vermoed, mag behandeling met vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet.

Maligniteiten

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

Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van *biologicals*

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

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

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

Levende en orale vaccins

In een placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde een enkele dosis van 750 mg vedolizumab niet in een daling van de percentages van beschermende immuniteit voor het hepatitis B-virus bij personen die met 3 doses van recombinant hepatitis B-oppervlakteantigeen intramusculair waren gevaccineerd. Personen die aan vedolizumab waren blootgesteld, hadden lagere seroconversiepercentages na toediening van een gedood, oraal choleravaccin. De invloed op andere orale en nasale vaccins is niet bekend. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. Patiënten die met vedolizumab worden behandeld, mogen niet-levende vaccins blijven krijgen. Er zijn geen gegevens over de secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die vedolizumab krijgen. Toediening van het influenzavaccin moet met een injectie worden gegeven, in overeenstemming met de gebruikelijke, klinische praktijk. Andere levende vaccins kunnen tegelijkertijd met vedolizumab worden toegediend, maar dan uitsluitend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Inductie van remissie van ziekte van Crohn

Inductie van remissie van ziekte van Crohn kan bij sommige patiënten tot 14 weken duren. De redenen hiervoor zijn niet volledig bekend en zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Dit dient in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten met ernstige, actieve ziekte bij aanvang die niet eerder behandeld werden met TNF α -antagonisten (zie ook rubriek 5.1).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vedolizumab is onderzocht bij volwassen patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden, immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat) en aminosalicylaten. Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat gelijktijdige toediening van dergelijke middelen geen klinisch betekenisvol effect had op de farmacokinetiek van vedolizumab.

Bij volwassen patiënten met pouchitis is vedolizumab gelijktijdig toegediend met antibiotica (zie rubriek 5.1). De farmacokinetiek van vedolizumab bij patiënten met pouchitis is niet onderzocht (zie rubriek 5.2).

Het effect van vedolizumab op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die regelmatig gelijktijdig worden toegediend is niet onderzocht.

Vaccinaties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voortzetten gedurende minstens 18 weken na de laatste behandeling.

Zwangerschap

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

In een klein prospectief observationeel onderzoek kwamen ernstige geboortedefecten voor bij 7,4% van 99 vrouwen met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die met vedolizumab werden behandeld en bij 5,6% van 76 vrouwen met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die met andere biologicals werden behandeld (aangepast relatief risico (RR) 1,07; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,33; 3,52).

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

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vedolizumab te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor zowel de moeder als de foetus.

Borstvoeding

Vedolizumab is aangetroffen in de moedermelk. Het effect van vedolizumab op zuigelingen die borstvoeding krijgen en het effect op de melkproductie zijn niet bekend. In een lactatieonderzoek met alleen melk dat de concentratie vedolizumab evalueerde in moedermelk van vrouwen met actieve colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die borstvoeding gaven en vedolizumab kregen, bedroeg de concentratie vedolizumab in moedermelk ongeveer 0,4% tot 2,2% van de concentratie in het serum van de moeder zoals blijkt uit historische studies naar vedolizumab. De geschatte gemiddelde dagelijkse dosis vedolizumab die de zuigeling opnam, bedroeg 0,02 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 21% van de gemiddelde dagelijkse dosis van de moeder, aangepast voor het lichaamsgewicht.

Als vedolizumab gebruikt wordt bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten het voordeel van de behandeling voor de moeder en de mogelijke risico's voor de zuigeling in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

Duizeligheid is gemeld bij een klein aantal patiënten. Daarom heeft vedolizumab een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie, bronchitis, griep en sinusitis), hoofdpijn, nausea, pyrexie, vermoeidheid, hoesten, artralgie.

Infusiegerelateerde reacties (met symptomen zoals dyspnoe, bronchospasme, urticaria, overmatig blozen, rash, verhoogde bloeddruk en verhoogde hartfrequentie) zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met vedolizumab.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Pneumonie, <i>Clostridium difficile</i> -infectie, bronchitis, gastro-enteritis, bovenste-luchtweginfectie, griep, sinusitis, faryngitis, <i>herpes zoster</i>
	Soms	Ademhalingsweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reactie, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten
	Niet bekend	Interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Anaal abces, anale fissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroiden, rectale hemorragie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverenzym verhoogd
	Zeer zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtzweet, acne
	Soms	Folliculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in de extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie, Infusiegerelateerde reactie (asthenie* en borstongemak*), reactie op infuusplaats (waaronder: pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats)
	Soms	Koude rillingen, het koud hebben
* gerapporteerd in EARNEST pouchitis-studie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

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

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

In het gecontroleerde onderzoek EARNEST (naar pouchitis) met vedolizumab i.v. werden overgevoeligheidsreacties, waaronder IRR's, gemeld bij 3 van de 51 proefpersonen (5,9%) in de groep die vedolizumab ontving en bij 2 van de 51 proefpersonen (3,9%) in de groep die placebo ontving. De individuele voorkeursternen omvatten mondulceratie, zwelling, perifeer oedeem, borstongemak,

asthenie, acuut nierletsel, obstructieve luchtwegaandoening en overmatig blozen. Alle voorvallen werden gemeld als mild tot matig in intensiteit, geen ervan werd als ernstig beschouwd en geen ervan leidde tot stopzetting van het onderzoek.

Infecties

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 (naar colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van infecties 0,85 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,70 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. De infecties bestonden voornamelijk uit nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie, sinusitis en urineweginfecties. De meeste patiënten zetten de behandeling met vedolizumab voort nadat de infectie verdwenen was.

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van ernstige infecties 0,07 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,06 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. Na verloop van tijd was er geen significante stijging in het percentage van ernstige infecties.

In het gecontroleerde onderzoek EARNEST (naar pouchitis) met vedolizumab i.v. ervoer slechts 1 van de 51 proefpersonen (2,0%) in de groep die vedolizumab ontving een ernstige infectie met gastro-enteritis. Deze proefpersoon is ter observatie opgenomen in het ziekenhuis, is genezen en heeft het onderzoek voltooid.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken (naar colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) bij volwassenen met vedolizumab i.v. zijn ernstige infecties gemeld, waaronder tuberculose, sepsis (sommige fataal), salmonella-sepsis, Listeria-meningitis en cytomegaloviruscolitis.

In klinische onderzoeken (naar colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) met vedolizumab i.v. was het percentage infecties bij patiënten die met vedolizumab werden behandeld en een BMI van 30 kg/m² of meer hadden, hoger dan bij degenen met een BMI van minder dan 30 kg/m².

In klinische onderzoeken (naar colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn) met vedolizumab i.v. werd er een enigszins hogere incidentie van ernstige infecties gemeld bij patiënten die met vedolizumab werden behandeld en eerder waren blootgesteld aan behandeling met een TNF α -antagonist vergeleken met patiënten die niet eerder een behandeling met een TNF α -antagonist hadden ontvangen.

Maligniteit

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG05.

Werkingmechanisme

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

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

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

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

Immunogeniciteit

Tijdens een behandeling met vedolizumab kunnen zich antilichamen ontwikkelen tegen vedolizumab. Het merendeel daarvan is neutraliserend. De vorming van anti-vedolizumabantilichamen wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van vedolizumab en minder klinische remissie.

Infusiegerelateerde reacties na een infusie met vedolizumab zijn gemeld bij patiënten met anti-vedolizumabantilichamen.

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek met vedolizumab i.v. bij doses die varieerden van 0,2 tot 10 mg/kg werd bij patiënten > 95% verzadiging van $\alpha_4\beta_7$ -receptoren waargenomen op subsets van circulerende lymfocyten, die een rol spelen bij de immuunbewaking van de darm.

Vedolizumab had geen effect op CD4⁺- en CD8⁺-migratie naar het CZS, zoals wordt aangetoond door de afwezigheid van verandering in de verhouding van CD4⁺/CD8⁺ in cerebrosпинаal vocht voor en na

toediening van vedolizumab bij gezonde, humane vrijwilligers. Deze gegevens stemmen overeen met onderzoek bij niet-humane primaten, waarin geen effecten zijn waargenomen op immuunbewaking van het CZS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore ≥ 2) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd in week 6 en week 52 (GEMINI 1). De geïnccludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of de TNF α -antagonist infliximab (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immunomodulatoren waren toegelaten.

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

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in week 6 van GEMINI 1

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

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

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

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

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

In GEMINI 1 kregen 2 cohorten van patiënten vedolizumab in week 0 en week 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 373 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Vanaf week 6 moesten patiënten die een klinische respons hadden bereikt en die corticosteroïden kregen starten met een afbouwschema voor corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. Tabel 3 geeft de resultaten voor de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 52 van GEMINI 1

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

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

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

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

^{*}Corticosteroidvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten en corticosteroiden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 72 voor placebo, n = 70 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 73 voor vedolizumab om de 4 weken

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

Patiënten die geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Klinische respons aan de hand van partiële Mayo-scores werd bereikt in week 10 en week 14 door hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 32% en 39%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 15% en 21%).

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 25% van de patiënten in week 28 en week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 45% van de patiënten tegen week 28 en bij 36% van de patiënten tegen week 52.

In dit open-label vervolgonderzoek zijn de voordelen van behandeling met vedolizumab, zoals beoordeeld met de partiële Mayo-score, klinische remissie en klinische respons, aangetoond tot 196 weken.

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

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

Ziekte van Crohn

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn (*Crohn's Disease Activity Index score* [CDAI- score] van 220 tot 450) zijn geëvalueerd in 2 onderzoeken (GEMINI 2 en 3). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of TNF α -antagonisten (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en antibiotica waren toegelaten.

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

In GEMINI 2 waren er 2 cohorten van patiënten die vedolizumab kregen in week 0 en 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 461 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt (gedefinieerd als een daling met ≥ 70 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Patiënten die in week 6 klinische respons vertoonden, moesten starten met het afbouwen van corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52 (zie tabel 5).

Het GEMINI 3-onderzoek was een tweede, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat de werkzaamheid evalueerde in week 6 en week 10 in de subgroep van patiënten, gedefinieerd als patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en een therapie met een TNF α -antagonist (met inbegrip van primaire *non-responders*), alsook de algemene populatie, die ook bestond uit patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en die nog niet waren behandeld met een TNF α -antagonist. Patiënten (n = 416), waarvan ongeveer 75% patiënten bij wie een TNF α -antagonist had gefaald, werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1) naar 300 mg vedolizumab of placebo in week 0, 2 en 6. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 6 bij de subpopulatie bij wie een TNF α -antagonist had gefaald. Hoewel niet werd voldaan aan het primaire eindpunt, blijkt uit exploratieve analyses dat klinisch betekenisvolle resultaten zijn waargenomen, zoals vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2- en GEMINI 3-onderzoek in week 6 en week 10

Onderzoek Eindpunt	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Verandering CRP-gehalte in serum in week 6 t.o.v. de aanvangswaarde, mediaan (mcg/ml)		
Algemeen‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinische remissie, week 10		
Algemeen	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Aanhoudende klinische remissie¶¶		
Algemeen	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

†niet statistisch significant

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

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

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

#Aanhoudende klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 10

^Exploratief eindpunt

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2 in week 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. om de 8 weken n = 154	Vedolizumab i.v. om de 4 weken n = 154
Klinische remissie	22%	39% [†]	36% [‡]
Versterkte klinische respons	30%	44% [‡]	45% [‡]
Corticosteroïdvrije klinische remissie [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Duurzame klinische remissie [¶]	14%	21%	16%

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 82 voor placebo, n = 82 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 80 voor vedolizumab om de 4 weken

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

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

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij GEMINI 2 had bij ongeveer de helft van de patiënten eerder therapie met een TNF α -antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 28% die vedolizumab om de 8 weken kreeg, 27% die vedolizumab om de 4 weken kreeg en 13% die placebo kreeg, klinische remissie in week 52. Versterkte klinische respons werd bereikt bij respectievelijk 29%, 38% en 21%, en corticosteroïdvrije klinische remissie werd bereikt bij respectievelijk 24%, 16% en 0%.

Patiënten die bij GEMINI 2 geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Versterkte klinische respons werd waargenomen in week 10 en week 14 bij hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 16% en 22%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 7% en 12%). Er was geen klinisch betekenisvol verschil in klinische remissie tussen de behandelingsgroepen op deze tijdpunten. Analyses van klinische remissie in week 52 bij patiënten die *non-responders* waren in week 6, maar die een respons bereikten in week 10 of week 14, duiden erop dat patiënten met de ziekte van Crohn die *non-responders* waren voordeel kunnen hebben van een dosis vedolizumab in week 10.

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld in GEMINI 2, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 23% van de patiënten in week 28 en bij 32% van de patiënten in week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de

4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 46% van de patiënten na 28 weken en bij 41% van de patiënten na 52 weken.

In dit open-label vervolgonderzoek werden een klinische remissie en klinische respons waargenomen bij patiënten tot 196 weken.

Exploratieve analyse toonde aan dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor de groepen van vedolizumab om de 4 weken en om de 8 weken in GEMINI 2 en de verbeteringen waren significant groter dan bij de placebogroep tussen de aanvangsscores en de EQ-5D-score, EQ-5D VAS-score, totale IBDQ-score en IBDQ-subschalen van darmsymptomen en systemische functie in week 52.

Pouchitis

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische pouchitis zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid in week 14 en week 34 (EARNEST). De geïncludeerde patiënten hadden minimaal een jaar voor de randomisatie een proctocolectomie met aanleggen van anastomose met een ileoanale pouch (IPAA) ondergaan voor colitis ulcerosa en hadden actieve chronische pouchitis (gedefinieerd als antibiotica-afhankelijk of antibiotica-refractair) ontwikkeld, met een aangepaste Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) score van ≥ 5 en een endoscopische subscore van ≥ 2 bij baseline. Alle patiënten ontvingen gelijktijdig een behandeling met antibiotica met tweemaal daags 500 mg ciprofloxacine vanaf de start van het onderzoeken tot en met week 4. De patiënten ontvingen indien nodig gedurende het onderzoek aanvullende antibioticakuren, waaronder voor opvlammende pouchitis.

De patiënten (n = 102) werden gerandomiseerd (1:1) en ontvingen ofwel 300 mg vedolizumab i.v. of intraveneus placebo in week 0, 2 en 6, en daarna elke 8 weken tot en met week 30. Het primaire eindpunt was klinische remissie (gedefinieerd als een mPDAI-score van < 5 en een afname in de totale mPDAI-score van ≥ 2 punten ten opzichte van baseline) in week 14. In tabel 6 worden de resultaten weergegeven van de primaire en secundaire eindpunten in week 14 en in tabel 7 worden de resultaten weergegeven van de secundaire eindpunten in week 34.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten voor EARNEST in week 14

Eindpunt	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Vershil Vedolizumab-Placebo (95% BI) [percentagepunten]
Klinische remissie*	9,8%	31,4% [†]	21.6 (4.9; 37.5)
PDAI-remissie [‡]	9,8%	35,3%	25.5 (8.0; 41.4)
Klinische respons [§]	33,3%	62,7%	29.4 (8.0; 47.6)

*Klinische remissie is gedefinieerd als een mPDAI-score < 5 en een afname in totale mPDAI-score van ≥ 2 punten t.o.v. baseline

[†]p $< 0,05$

[‡]PDAI-remissie is gedefinieerd als een PDAI-score < 7 en een afname in PDAI-score van ≥ 3 punten t.o.v. baseline

[§]Klinische respons is gedefinieerd als een afname van mPDAI-score van ≥ 2 punten t.o.v. baseline

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten voor EARNEST in week 34

Eindpoint	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Verskil Vedolizumab-Placebo (95% BI) [percentagepunten]
Klinische remissie*	17,6%	35,3%	17.6 (0.3; 35.1)
PDAI-remissie [‡]	17,6%	37,3%	19.6 (1.9; 37.0)
Klinische respons [§]	29,4%	51,0% [†]	21.6 (1.9; 39.8)

*Klinische remissie is gedefinieerd als een mPDAI-score < 5 en een afname in totale mPDAI-score van ≥ 2 punten t.o.v. baseline

[‡]PDAI-remissie is gedefinieerd als een PDAI-score < 7 en een afname in PDAI-score van ≥ 3 punten t.o.v. baseline

[§]Klinische respons is gedefinieerd als een afname van mPDAI-score van ≥ 2 punten t.o.v. baseline

Ongeveer twee derde van de patiënten had eerder voor UC of pouchitis een behandeling met een TNF α -antagonist ontvangen (33 in de behandelgroep met vedolizumab en 31 in de behandelgroep met placebo). Onder deze patiënten bereikte 33,3% van de groep met vedolizumab klinische remissie in week 14 vergeleken met 9,7% in de groep met placebo.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van enkelvoudige dosis en meervoudige doses van vedolizumab zijn onderzocht bij gezonde personen en bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa, of ziekte van Crohn. De farmacokinetiek van vedolizumab is niet onderzocht bij patiënten met pouchitis maar er wordt verwacht dat dit vergelijkbaar is met de farmacokinetiek bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Bij patiënten die 300 mg vedolizumab kregen toegediend in de vorm van een 30 minuten durende, intraveneuze infusie in week 0 en 2, bedroegen in week 6 de gemiddelde serumdalconcentraties 27,9 mcg/ml (SD $\pm$ 15,51) bij colitis ulcerosa en 26,8 mcg/ml (SD $\pm$ 17,45) bij de ziekte van Crohn. In onderzoeken met vedolizumab i.v. kregen patiënten vanaf week 6 300 mg vedolizumab i.v. om de 8 of 4 weken. Bij patiënten met colitis ulcerosa bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 11,2 mcg/ml (SD $\pm$ 7,24) en 38,3 mcg/ml (SD $\pm$ 24,43). Bij patiënten met de ziekte van Crohn bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 13,0 mcg/ml (SD $\pm$ 9,08) en 34,8 mcg/ml (SD $\pm$ 22,55).

Distributie

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

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

Eliminatie

Farmacokinetische analyses van de populatie op basis van intraveneuze en subcutane data duiden erop dat de klaring van vedolizumab ongeveer 0,162 l/dag bedraagt (via lineaire eliminatie) en de

serumhalfwaardetijd 26 dagen. De exacte eliminatieroute van vedolizumab is niet bekend. Uit farmacokinetische analyses van de populatie blijkt dat, hoewel een laag albuminegehalte, een hoger lichaamsgewicht en een voorafgaande behandeling met anti-TNF-geneesmiddelen de klaring van vedolizumab kunnen doen toenemen, de omvang van hun effecten niet als klinisch relevant moet worden beschouwd.

Lineariteit

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

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
L-argininehydrochloride
Sucrose
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is aangetoond gedurende 8 uur bij 2 °C – 8 °C.

De stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossing in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie in de infusiezak is aangetoond gedurende 12 uur bij 20 °C – 25 °C of 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

De gecombineerde stabiliteit bij gebruik van vedolizumab in de injectieflacon en infusiezak met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie bedraagt in totaal 12 uur bij 20 °C - 25 °C of 24 uur bij 2 °C – 8 °C.

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

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

	Bewaarconditie	
	Koelkast 2 °C – 8 °C	20 °C – 25 °C
Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon	8 uur	Niet bewaren ¹
Verdunde oplossing in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	24 uur ^{2,3}	12 uur ²

¹ Maximaal 30 minuten zijn toegestaan voor het reconstitueren.

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie en infusie

1. Gebruik een aseptische techniek voor het bereiden van Entyvio oplossing voor intraveneuze infusie.
2. Verwijder de *flip-off*-dop van de injectieflacon en veeg schoon met een gaas met alcohol. Reconstitueer vedolizumab bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) met 4,8 ml steriel water voor injectie, met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
3. Breng de naald door het midden van de stop in de injectieflacon in en richt de stroom van de vloeistof op de wand van de injectieflacon om overmatige schuimvorming te voorkomen.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig gedurende minstens 15 seconden rond. Niet krachtig schudden of omkeren.
5. Laat de injectieflacon maximaal 20 minuten bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) staan om te reconstitueren en om schuim te laten wegtrekken; ondertussen kan de injectieflacon worden rondgedraaid en geïnspecteerd worden of het is opgelost. Als het na 20 minuten niet volledig is opgelost, laat het dan nog 10 minuten verder oplossen.
6. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Een gereconstitueerde oplossing die geen kenmerkende kleur heeft of die deeltjes bevat, mag niet worden toegediend.
7. Zodra het product is opgelost, moet de injectieflacon voorzichtig 3 keer worden omgekeerd.
8. Trek onmiddellijk 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio op met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
9. Voeg de 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio toe aan 250 ml steriele natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie en meng de infusiezak voorzichtig (5 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie hoeft niet uit de infusiezak te worden opgetrokken voordat Entyvio wordt toegevoegd). Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide infusieoplossing of de intraveneuze infusieset. Dien de infusieoplossing over een periode van 30 minuten toe (zie rubriek 4.2).

Na reconstitutie moet de infusieoplossing zo snel mogelijk worden gebruikt.

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

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

EU/1/14/923/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 12 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 108 mg vedolizumab in 0,68 ml.

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 108 mg vedolizumab in 0,68 ml.

Vedolizumab is een gehumaniseerd IgG₁-monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Kleurloze tot gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab subcutaan (vedolizumab s.c.) als onderhoudsbehandeling, volgend op minimaal 2 intraveneuze infusies, is 108 mg, toegediend via subcutane injectie eenmaal per 2 weken. De eerste subcutane dosis moet worden toegediend in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis en daarna om de 2 weken.

Voor de dosering van de intraveneuze dosis, zie rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken van Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om te bepalen of patiënten die een vermindering van hun respons op de onderhoudsbehandeling met vedolizumab s.c. ervaren, baat hebben bij een verhoging in de doseringsfrequentie.

Er zijn geen gegevens over de omschakeling van patiënten van vedolizumab s.c. naar vedolizumab i.v. tijdens de onderhoudsbehandeling.

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

Herbehandeling en gemiste dosis (doses)

Als de behandeling met vedolizumab s.c. wordt onderbroken of als een patiënt een geplande dosis (of meerdere doses) van vedolizumab s.c. niet krijgt, moet de patiënt worden geadviseerd om de volgende subcutane dosis zo snel mogelijk te injecteren en vervolgens om de 2 weken daarna. In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 46 weken zonder evidente toename aan bijwerkingen of reacties op de injectieplaats tijdens de herstart van de behandeling met vedolizumab s.c. (zie rubriek 4.8).

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

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

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Entyvio oplossing voor injectie (in een voorgevulde spuit of in een voorgevulde pen) is uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie.

Als de arts bepaalt dat dit passend is en na goede training over de juiste subcutane injectietechniek, mag een patiënt of verzorger vedolizumab s.c. injecteren. Uitgebreide instructies voor het toedienen met behulp van de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen staan in de respectievelijke bijsluiters.

Voor verdere instructies over het klaarmaken en speciale voorzorgsmaatregelen voor het hanteren van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

In klinisch onderzoek zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matig van aard was (zie rubriek 4.8).

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

Infecties

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

Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties of infecties waarvoor de darm een defensieve barrière is (zie rubriek 4.8). De behandeling mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en artsen moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met vedolizumab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten voor, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties.

Vedolizumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart, moeten patiënten in overeenstemming met de lokale klinische praktijk worden gescreend op tuberculose. Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet een geschikte behandeling worden gestart met een anti-tuberculosebehandeling in overeenstemming met de lokale aanbevelingen, voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart. Bij patiënten die met TBC worden gediagnosticeerd tijdens behandeling met vedolizumab, moet behandeling met vedolizumab worden stopgezet totdat de TBC-infectie is verdwenen.

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

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of verergerende neurologische klachten en symptomen, en moeten neurologische verwijzing overwegen als deze voorkomen. Als PML wordt vermoed, mag behandeling met

vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet.

Maligniteiten

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

Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van *biologicals*

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

Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan natalizumab moeten normaal minstens 12 weken wachten voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld, tenzij anders geïndiceerd door de klinische toestand van de patiënt. Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van vedolizumab met biologische immunosuppressiva. Daarom wordt het gebruik van vedolizumab bij deze patiënten niet aanbevolen.

Levende en orale vaccins

In een placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde een enkele dosis van 750 mg vedolizumab niet in een daling van de percentages van beschermende immuniteit voor het hepatitis B-virus bij personen die met 3 doses van recombinant hepatitis B-oppervlakteantigeen intramusculair waren gevaccineerd. Personen die aan vedolizumab waren blootgesteld, hadden lagere seroconversiepercentages na toediening van een gedood, oraal choleravaccin. De invloed op andere orale en nasale vaccins is niet bekend. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. Patiënten die met vedolizumab worden behandeld, mogen niet-levende vaccins blijven krijgen. Er zijn geen gegevens over de secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die vedolizumab krijgen. Toediening van het influenzavaccin moet met een injectie worden gegeven, in overeenstemming met de gebruikelijke, klinische praktijk. Andere levende vaccins kunnen tegelijkertijd met vedolizumab worden toegediend, maar dan uitsluitend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Inductie van remissie van ziekte van Crohn

Inductie van remissie van ziekte van Crohn kan bij sommige patiënten tot 14 weken duren. De redenen hiervoor zijn niet volledig bekend en zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Dit dient in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten met ernstige, actieve ziekte bij aanvang die niet eerder behandeld werden met TNF α -antagonisten (zie ook rubriek 5.1).

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

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

Vaccinaties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voortzetten gedurende minstens 18 weken na de laatste behandeling.

Zwangerschap

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

In een klein prospectief observationeel onderzoek kwamen ernstige geboortedefecten voor bij 7,4% van 99 vrouwen met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die met vedolizumab werden behandeld en bij 5,6% van 76 vrouwen met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die met andere biologicals werden behandeld (aangepast relatief risico (RR) 1,07; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,33; 3,52).

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

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vedolizumab te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor zowel de moeder als de foetus.

Borstvoeding

Vedolizumab is aangetroffen in de moedermelk. Het effect van vedolizumab op zuigelingen die borstvoeding krijgen en het effect op de melkproductie zijn niet bekend. In een lactatieonderzoek met alleen melk dat de concentratie vedolizumab evalueerde in moedermelk van vrouwen met actieve colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die borstvoeding gaven en vedolizumab kregen, bedroeg de concentratie vedolizumab in moedermelk ongeveer 0,4% tot 2,2% van de concentratie in het serum van de moeder zoals blijkt uit historische studies naar vedolizumab. De geschatte gemiddelde dagelijkse dosis vedolizumab die de zuigeling opnam, bedroeg 0,02 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 21% van de gemiddelde dagelijkse dosis van de moeder, aangepast voor het lichaamsgewicht.

Als vedolizumab gebruikt wordt bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten het voordeel van de behandeling voor de moeder en de mogelijke risico's voor de zuigeling in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

Duizeligheid is gemeld bij een klein aantal patiënten. Daarom heeft vedolizumab een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie, bronchitis, griep en sinusitis), hoofdpijn, nausea, pyrexie, vermoeidheid, hoesten artralgie.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in het algehele veiligheidsprofiel en de bijwerkingen waargenomen bij patiënten die vedolizumab s.c. kregen vergeleken met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij klinische onderzoeken met vedolizumab i.v., met uitzondering van reacties op de injectieplaats (bij subcutane toediening).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Pneumonie, <i>Clostridium difficile</i> -infectie, bronchitis, gastro-enteritis, bovenste-luchtweginfectie, griep, sinusitis, faryngitis, <i>herpes zoster</i>
	Soms	Ademhalingsweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reactie, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten
	Niet bekend	Interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Anaal abces, anale fissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroiden
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverenzym verhoogd
	Zeer zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtzweet, acne
	Soms	Folliculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie, reactie op infuusplaats (waaronder: pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats), infusiegerelateerde reactie, injectieplaatsreacties [#]
	Soms	Koude rillingen, het koud hebben

[#]Uitsluitend subcutane toediening.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties (waaronder pijn, oedeem, erytheem of pruritus) werden gemeld bij 5,1% van de patiënten die vedolizumab s.c. ontvingen (gebundelde veiligheidsanalyses). Geen ervan leidde tot staking van de onderzoeksbehandeling of wijzigingen aan het doseringsschema. Het grootste gedeelte van de injectieplaatsreacties verdween binnen 1-4 dagen. Er waren geen meldingen van anafylaxie na subcutane toediening van vedolizumab.

Infecties

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van infecties 0,85 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,70 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. De infecties bestonden voornamelijk uit nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfecties, sinusitis en urineweginfecties. De meeste patiënten zetten de behandeling met vedolizumab voort nadat de infectie verdwenen was.

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van ernstige infecties 0,07 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,06 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. Na verloop van tijd was er geen significante stijging in het percentage van ernstige infecties.

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

In klinische onderzoeken met vedolizumab s.c. bedroeg het percentage infecties 0,26 per patiëntjaar bij met vedolizumab behandelde patiënten. De infecties die het vaakst voorkwamen, waren nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfecties, bronchitis en griep.

In klinische onderzoeken met vedolizumab s.c. bedroeg het percentage ernstige infecties 0,02 per patiëntjaar bij met vedolizumab s.c. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken met vedolizumab i.v. en s.c. was het percentage infecties bij met vedolizumab behandelde patiënten die een BMI van 30 kg/m² en meer hadden, hoger dan bij diegenen met een BMI minder dan 30 kg/m².

In klinische onderzoeken met vedolizumab i.v. en s.c. werd er een enigszins hogere incidentie van ernstige infecties gemeld bij met vedolizumab behandelde patiënten die eerder waren blootgesteld aan behandeling met een TNF α -antagonist vergeleken met patiënten die niet eerder een behandeling met een TNF α -antagonist hadden gekregen.

Maligniteit

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, monoklonale antilichamen, ATC-code: L04AG05.

Werkingsmechanisme

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

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

geïnduceerd. De muriene precursor van vedolizumab verlichtte gastro-intestinale ontsteking bij Pinché-aapjes met colitis, een model van colitis ulcerosa.

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

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

Immunogeniciteit

Tijdens een behandeling met vedolizumab kunnen zich antilichamen ontwikkelen tegen vedolizumab. Het merendeel daarvan is neutraliserend. De vorming van anti-vedolizumabantilichamen wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van vedolizumab en minder klinische remissie.

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek met vedolizumab i.v. bij doses die varieerden van 0,2 tot 10 mg/kg werd bij patiënten > 95% verzadiging van $\alpha\beta_7$ -receptoren waargenomen op subsets van circulerende lymfocyten, die een rol spelen bij de immuunbewaking van de darm.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colitis ulcerosa – vedolizumab voor intraveneuze toediening

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore ≥ 2) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd in week 6 en week 52 (GEMINI 1). De geïnccludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal 1 conventionele therapie, waaronder corticosteroiden, immunomodulatoren en/of de TNF α -antagonist infliximab (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulatoren waren toegelaten.

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

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in week 6 van GEMINI 1

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

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001[‡]p < 0,05[§]Klinische remissie: Complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt[¶]Mucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt

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

In GEMINI 1 kregen 2 cohorten van patiënten vedolizumab in week 0 en week 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 373 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar 1 van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Vanaf week 6 moesten patiënten die een klinische respons hadden bereikt en die corticosteroiden kregen starten met een afbouwschema voor corticosteroiden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. Tabel 3 geeft de resultaten voor de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 52 van GEMINI 1

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

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

[†]p < 0,0001[‡]p < 0,001[§]p < 0,05[¶]Duurzame klinische respons: klinische respons in week 6 en 52[#]Duurzame klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 52

*Corticosteroidvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten en corticosteroiden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 72 voor placebo, n = 70 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 73 voor vedolizumab om de 4 weken

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

Patiënten die geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Klinische respons aan de hand van partiële Mayo-scores werd bereikt in week 10 en week 14 door hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 32% en 39%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 15% en 21%).

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 25% van de patiënten in week 28 en week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 45% van de patiënten tegen week 28 en bij 36% van de patiënten tegen week 52.

In dit open-label vervolgonderzoek zijn de voordelen van behandeling met vedolizumab, zoals beoordeeld met de partiële Mayo-score, klinische remissie en klinische respons, aangetoond tot 196 weken.

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

Colitis ulcerosa - vedolizumab voor subcutane toediening

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab s.c. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore ≥ 2) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd in week 52 (VISIBLE 1). In VISIBLE 1 hadden de geïncludeerde patiënten (n = 383) gefaald op minimaal 1 conventionele therapie, waaronder corticosteroiden, immunomodulatoren en/of TNF α -antagonisten (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulatoren waren toegelaten.

Patiënten die een klinische respons bereikten met open-labelbehandeling met vedolizumab i.v. in week 6 kwamen in aanmerking voor randomisatie. Voor de evaluatie van de eindpunten in week 52, werden 216 patiënten (56,4%) gerandomiseerd en op dubbelblinde wijze (2:1:1) behandeld met 1 van de volgende behandelingen: 108 mg vedolizumab s.c. om de 2 weken, 300 mg vedolizumab i.v. om de 8 weken, of placebo.

De demografische gegevens bij aanvang waren vergelijkbaar voor de patiënten in de groepen die vedolizumab ontvingen en in de groep die placebo ontving. De Mayo-score bij baseline bedroeg tussen de 9 en 12 (ernstige colitis ulcerosa) bij ongeveer 62% en 6 tot 8 (matige colitis ulcerosa) bij ongeveer 38% van de algehele onderzoekspopulatie.

Het primaire onderzoekseindpunt van klinische remissie werd gedefinieerd als een complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt in week 52 bij patiënten die een klinische respons vertoonden in week 6 bij inductiebehandeling met vedolizumab i.v. Klinische respons werd gedefinieerd als een afname in complete Mayo-score van ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van de aanvangsscore met een bijhorende afname in subscore voor rectale bloeding met

≥ 1 punt of absolute subscore voor rectale bloeding met ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt.

Tabel 4 geeft de resultaten van de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten weer.

Tabel 4. Werkzaamheidresultaten in week 52 van VISIBLE 1

Eindpunt ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg om de 2 weken n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg om de 8 weken n = 54	Schatting ^c van behandelverschil (95% BI) Vedolizumab s.c. vs. placebo	P-waarde ^c
Klinische remissie ^d	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Mucosaal herstel ^e	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Duurzame klinische respons ^f	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Duurzame klinische remissie ^g	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (NS)
Corticosteroïdvrije remissie ^h	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (NS)

^aEindpunten worden gepresenteerd in de volgorde waarin hiërarchische testen zijn uitgevoerd ter controle op Type 1-fouten op 5%.

^bDe placebogroep omvat de proefpersonen die in week 0 en week 2 vedolizumab i.v. ontvingen en werden gerandomiseerd en vanaf week 6 tot en met week 52 placebo ontvingen.

^cDe schatting van het behandelverschil en de p-waarde voor alle eindpunten is gebaseerd op de methode Cochrane-Mantel-Haenszel.

^dKlinische remissie: complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt in week 52.

^eMucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt.

^fDuurzame klinische respons: klinische respons in week 6 en 52.

^gDuurzame klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 52.

^hCorticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en die het gebruik van corticosteroïden hadden gestaakt en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten dat bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, bedroeg n = 24 voor placebo, n = 45 voor vedolizumab s.c. en n = 21 voor vedolizumab i.v.

NS = niet significant (2-zijdige p-waarde $> 0,05$).

De primaire en secundaire eindpunten werden geanalyseerd bij subgroepen met patiënten bij wie een eerdere behandeling met een TNF α -antagonist had gefaald (37%; n = 80) en patiënten die nog niet eerder met een TNF α -antagonist waren behandeld (63%; n = 136). De resultaten van de proefpersonen in deze subgroepen die werden behandeld met placebo en vedolizumab s.c. worden in tabel 5 weergegeven.

Tabel 5. Onderzoeksresultaten voor VISIBLE 1 in week 52, geanalyseerd naar respons op eerdere behandeling met een TNF α -antagonist

	Behandeling om de 2 weken	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Eerdere behandeling met TNFα-antagonist gefaald	n = 19	n = 39
Klinische remissie	5,3%	33,3%
Mucosaal herstel	5,3%	46,2%
Duurzame klinische respons	15,8%	66,7%
Duurzame klinische remissie	0%	2,6%
Corticosteroïdvrije klinische remissie ^a	8,3%	27,3%
Niet eerder met TNFα-antagonist behandeld	n = 37	n = 67
Klinische remissie	18,9%	53,7%
Mucosaal herstel	29,7%	62,7%
Duurzame klinische respons	35,1%	62,7%
Duurzame klinische remissie	8,1%	22,4%
Corticosteroïdvrije klinische remissie ^b	8,3%	30,4%

^a Het aantal patiënten bij wie eerdere behandeling met een TNF α -antagonist had gefaald en die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, was n = 12 voor placebo en n = 22 voor vedolizumab s.c.

^b Het aantal patiënten dat nog niet eerder was behandeld met een TNF α -antagonist en die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, was n = 12 voor placebo en n = 23 voor vedolizumab s.c.

Health-related quality of life (HRQOL) werd beoordeeld aan de hand van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), een ziektespecifieke vragenlijst, en *EuroQol-5 Dimension* (EQ-5D, waaronder EQ 5D VAS), een algemene vragenlijst. Werkproductiviteit werd beoordeeld aan de hand van de *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* (WPAI-UC). Patiënten die waren behandeld met vedolizumab s.c. behielden in grotere mate verbeteringen in de scores van IBDQ, EQ-5D en WPAI-UC in week 52 dan patiënten die placebo ontvingen.

Patiënten die VISIBLE 1 volledig hadden doorlopen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een lopend open-label vervolgonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van behandeling met vedolizumab s.c. bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Patiënten in VISIBLE 1 die tegen week 6 geen klinische respons vertoonden, ontvingen een derde dosis van 300 mg vedolizumab per intraveneuze infusie in week 6. Van de patiënten die een derde dosis van 300 mg vedolizumab per intraveneuze infusie ontvingen in week 6, bereikte 79,7% (114/143) een klinische respons tegen week 14. Patiënten die een klinische respons vertoonden tegen week 14, kwamen in aanmerking voor deelname aan het open-label vervolgonderzoek en ontvingen 108 mg vedolizumab s.c. om de 2 weken. Klinische remissie zoals beoordeeld door de partiële Mayo-score (een gestandaardiseerd meetmiddel dat 3 van de 4 subschalen van de complete Mayo-score bevat: ontlastingsfrequentie, rectale bloeding en de algemene beoordeling van de arts) werd bereikt door 39,2% (40/102) van deze patiënten in week 40 na het overstappen naar vedolizumab s.c. in het open-label vervolgonderzoek.

De patiënten die in VISIBLE 1 werden gerandomiseerd om behandeling met vedolizumab i.v. te ontvangen, kregen 300 mg vedolizumab intraveneus toegediend in week 0, 2 en 6 en vervolgens om de 8 weken tot en met week 52. Na week 52 namen deze patiënten deel aan het open-label vervolgonderzoek en ontvingen ze elke 2 weken 108 mg vedolizumab s.c. Klinische remissie zoals beoordeeld door de partiële Mayo-score bleef gehandhaafd bij 77% van de patiënten tegen 24 weken na het overstappen op vedolizumab s.c. in het open-label vervolgonderzoek.

Ziekte van Crohn – vedolizumab voor intraveneuze toediening

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn (*Crohn's Disease Activity Index score* [CDAI- score] van 220 tot 450) zijn geëvalueerd in 2 onderzoeken (GEMINI 2 en 3). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal 1 conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of TNF α -antagonisten (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en antibiotica waren toegelaten.

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

In GEMINI 2 waren er 2 cohorten van patiënten die vedolizumab kregen in week 0 en 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 461 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt (gedefinieerd als een daling met ≥ 70 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar 1 van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Patiënten die in week 6 klinische respons vertoonden, moesten starten met het afbouwen van corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52 (zie tabel 7).

Het GEMINI 3-onderzoek was een tweede, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat de werkzaamheid evalueerde in week 6 en week 10 in de subgroep van patiënten, gedefinieerd als patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en een therapie met een TNF α -antagonist (met inbegrip van primaire *non-responders*), alsook de algemene populatie, die ook bestond uit patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en die nog niet waren behandeld met een TNF α -antagonist. Patiënten (n = 416), waarvan ongeveer 75% patiënten bij wie een TNF α -antagonist had gefaald, werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1) naar 300 mg vedolizumab of placebo in week 0, 2 en 6. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 6 bij de subpopulatie bij wie een TNF α -antagonist had gefaald. Hoewel niet werd voldaan aan het primaire eindpunt, blijkt uit exploratieve analyses dat klinisch betekenisvolle resultaten zijn waargenomen, zoals vermeld in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2- en GEMINI 3-onderzoek in week 6 en week 10

Onderzoek		
Eindpunt	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen	26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
TNF α -antagonist(en) gefaald	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF α -antagonist(en) naïef	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Verandering CRP-gehalte in serum in week 6 t.o.v. de aanvangswaarde, mediaan (mcg/ml)		
Algemeen [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen [‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald [¶]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinische remissie, week 10		
Algemeen	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald ^{¶,‡}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Aanhoudende klinische remissie ^{#¶}		
Algemeen	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald ^{¶,‡}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen [^]	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF α -antagonist(en) gefaald [‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF α -antagonist(en) naïef [^]	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0,05

[†]niet statistisch significant

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

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

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

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

[^]Exploratief eindpunt

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2 in week 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. om de 8 weken n = 154	Vedolizumab i.v. om de 4 weken n = 154
Klinische remissie	22%	39% [†]	36% [‡]
Versterkte klinische respons	30%	44% [‡]	45% [‡]
Corticosteroïdvrije klinische remissie [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Duurzame klinische remissie [¶]	14%	21%	16%

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 82 voor placebo, n = 82 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 80 voor vedolizumab om de 4 weken

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

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

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij GEMINI 2 had bij ongeveer de helft van de patiënten eerder therapie met een TNF α -antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 28% die vedolizumab om de 8 weken kreeg, 27% die vedolizumab om de 4 weken kreeg en 13% die placebo kreeg, klinische remissie in week 52. Versterkte klinische respons werd bereikt bij respectievelijk 29%, 38% en 21%, en corticosteroïdvrije klinische remissie werd bereikt bij respectievelijk 24%, 16% en 0%.

Patiënten die bij GEMINI 2 geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Versterkte klinische respons werd waargenomen in week 10 en week 14 bij hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 16% en 22%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 7% en 12%). Er was geen klinisch betekenisvol verschil in klinische remissie tussen de behandelingsgroepen op deze tijdpunten. Analyses van klinische remissie in week 52 bij patiënten die *non-responders* waren in week 6, maar die een respons bereikten in week 10 of week 14, duiden erop dat patiënten met de ziekte van Crohn die *non-responders* waren voordeel kunnen hebben van een dosis vedolizumab in week 10.

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld in GEMINI 2, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 23% van de patiënten in week 28 en bij 32% van de patiënten in week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de

4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 46% van de patiënten na 28 weken en bij 41% van de patiënten na 52 weken.

In dit open-label vervolgonderzoek werden een klinische remissie en klinische respons waargenomen bij patiënten tot 196 weken.

Exploratieve analyse toonde aan dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor de groepen van vedolizumab om de 4 weken en om de 8 weken in GEMINI 2 en de verbeteringen waren significant groter dan bij de placebogroep tussen de aanvangsscores en de EQ-5D-score, EQ-5D VAS-score, totale IBDQ-score en IBDQ-subschalen van darmsymptomen en systemische functie in week 52.

Ziekte van Crohn - vedolizumab voor subcutane toediening

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab s.c. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn (CDAI-score van 220 tot 450) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd in week 52 (VISIBLE 2). In VISIBLE 2 hadden de deelnemende patiënten (n = 644) onvoldoende respons op, verlies van respons op, of intolerantie voor 1 conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of TNF α -antagonisten (inclusief primaire *non-responders*). Gelijktijdig gebruik van stabiele doses orale aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immunomodulatoren waren toegestaan.

Patiënten die een klinische respons vertoonden op de open-label behandeling met vedolizumab i.v. in week 6 kwamen in aanmerking voor randomisatie. Voor de evaluatie van de eindpunten in week 52 werden 409 (64%) patiënten gerandomiseerd en ontvingen ze op dubbelblinde wijze (2:1) elke 2 weken 108 mg vedolizumab s.c. (n = 275) of placebo s.c. (n = 134).

De demografische gegevens bij aanvang waren vergelijkbaar voor de patiënten in de groep die vedolizumab ontving en in de groep die placebo ontving. De CDAI-score bij aanvang was > 330 (ernstige ziekte van Crohn) bij ongeveer 41% en $\leq$ 330 (matige ziekte van Crohn) bij ongeveer 59% van de algehele onderzoekspopulatie.

Patiënten die een klinische respons bereikten (gedefinieerd als een afname in de CDAI-score $\geq$ 70 punten ten opzichte van de aanvangsscore) en die corticosteroïden gebruikten, moesten vanaf week 6 starten met een afbouwschema voor corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met klinische remissie (CDAI-score $\leq$ 150) tegen week 52. De secundaire eindpunten waren het percentage patiënten met een verbeterde klinische respons (afname in CDAI-score $\geq$ 100 punten ten opzichte van de aanvangsscore) tegen week 52, het percentage patiënten met corticosteroïdvrije remissie (patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten die het gebruik van corticosteroïden hadden gestaakt en in klinische remissie waren) in week 52, en het percentage TNF α -antagonistnaïeve patiënten die klinische remissie bereikten (CDAI-score $\leq$ 150) in week 52.

Tabel 8 geeft de geëvalueerde resultaten van de primaire en secundaire eindpunten weer.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten van VISIBLE 2 in week 52

Eindpunt*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg om de 2 weken n = 275	Schatting [‡] van behandelverschil (95% BI) Vedolizumab s.c. vs. placebo	P-waarde [‡]
Klinische remissie [§]	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Verbeterde klinische respons [#]	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (NS)
Corticosteroidvrije remissie**	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{††}
Klinische remissie in TNF α -antagonistnaïeve patiënten ^{††}	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{††}

*Eindpunten worden gepresenteerd in de volgorde waarin de hiërarchische testen zijn uitgevoerd ter controle op Type 1-fouten op 5%.

[†]De placebogroep omvatte de proefpersonen die in week 0 en week 2 vedolizumab i.v. ontvingen en werden gerandomiseerd om placebo te ontvangen vanaf week 6 tot en met week 52.

[‡]Schatting van behandelverschil en de p-waarde voor alle eindpunten is gebaseerd op de methode Cochrane-Mantel-Haenszel.

[§]Klinische remissie: CDAI-score $\leq$ 150 in week 52.

[#]Verbeterde klinische respons: afname $\geq$ 100 punten in CDAI-score t.o.v. de aanvangsscore (week 0) in week 52.

**Corticosteroidvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten die het gebruik van corticosteroiden hadden gestaakt en in week 52 in klinische remissie waren. Het aantal patiënten die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten, bedroeg n = 44 voor placebo en n = 95 voor vedolizumab s.c.

^{††} Klinische remissie (CDAI-score $\leq$ 150 in week 52) bij TNF α -antagonistnaïeve patiënten (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab s.c.

^{††} nominale p-waarde.

NS = niet significant (2-zijdige p-waarde > 0,05).

De primaire en secundaire eindpunten werden geanalyseerd in subgroepen van patiënten die niet eerder een behandeling met TNF α -antagonisten hadden gehad (42%; n = 170), patiënten bij wie eerdere behandeling met een TNF α -antagonist had gefaald (51%; n = 210) en patiënten die wel waren blootgesteld aan eerdere behandeling met een TNF α -antagonist maar bij wie de behandeling niet had gefaald (7%; n = 29). De resultaten van de proefpersonen die met placebo en vedolizumab s.c. werden behandeld in deze subgroepen worden gepresenteerd in tabel 9 en tabel 10.

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten in week 52 bij TNF α -antagonistnaïeve patiënten in VISIBLE 2

Eindpunt	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg om de 2 weken n = 107	Behandelverschil (95% BI) Vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinische remissie	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Verbeterde klinische respons	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Corticosteroidvrije remissie**	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

** Het aantal patiënten die niet eerder een behandeling met een TNF α -antagonist hadden gehad en die bij aanvang orale corticosteroiden gebruikten, bedroeg n = 22 voor placebo en n = 39 voor vedolizumab s.c.

Tabel 10. Werkzaamheidsresultaten in week 52 bij patiënten met een gefaalde TNF α -antagonistbehandeling in VISIBLE 2

Eindpunt	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg om de 2 weken n = 151	Behandelverschil (95% BI) Vedolizumab s.c. vs. placebo
Klinische remissie	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Verbeterde klinische respons	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Corticosteroïdvrije remissie**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

** Het aantal patiënten waarbij een eerdere behandeling met een TNF α -antagonist had gefaald en die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten bedroeg n = 20 voor placebo en n = 52 voor vedolizumab s.c.

HRQOL werd beoordeeld door middel van IBDQ, een ziektespecifieke vragenlijst, en EQ-5D (waaronder EQ-5D VAS), een algemene vragenlijst. Werkproductiviteit werd beoordeeld door middel van WPAI-CD. Patiënten die werden behandeld met vedolizumab s.c. behielden in grotere mate verbeteringen in de scores van IBDQ, EQ-5D en WPAI-CD in week 52 dan patiënten die placebo ontvingen.

Patiënten die VISIBLE 2 volledig hadden doorlopen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een lopend open-label vervolgonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van behandeling met vedolizumab s.c. bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Entyvio in 1 of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Bij patiënten die 300 mg vedolizumab i.v. kregen toegediend in de vorm van een 30 minuten durende, intraveneuze infusie in week 0 en 2, bedroegen in week 6 de gemiddelde serumdalconcentraties 27,9 mcg/ml (SD $\pm$ 15,51) bij colitis ulcerosa en 26,8 mcg/ml (SD $\pm$ 17,45) bij de ziekte van Crohn. Bij onderzoeken met vedolizumab i.v. kregen patiënten vanaf week 6 om de 8 of 4 weken 300 mg vedolizumab i.v. Bij patiënten met colitis ulcerosa bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 11,2 mcg/ml (SD $\pm$ 7,24) en 38,3 mcg/ml (SD $\pm$ 24,43). Bij patiënten met de ziekte van Crohn bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 13,0 mcg/ml (SD $\pm$ 9,08) en 34,8 mcg/ml (SD $\pm$ 22,55).

In onderzoeken met patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn die vedolizumab s.c. ontvingen, kregen patiënten vanaf week 6 om de 2 weken 108 mg vedolizumab s.c. Bij patiënten met colitis ulcerosa bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties 35,8 mcg/ml (SD $\pm$ 15,2) en bij patiënten met de ziekte van Crohn 31,4 mcg/ml (SD $\pm$ 14,7). De biologische beschikbaarheid van vedolizumab na een enkele subcutaan toegediende dosis van 108 mg ten opzichte van een enkele intraveneus toegediende dosis bedroeg ongeveer 75%. De mediane tijd tot de maximale serumconcentratie (t_{max}) werd bereikt, bedroeg 7 dagen (bereik 3 tot 14 dagen) en de gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) was 15,4 mcg/ml (SD $\pm$ 3,2).

Distributie

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

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

Eliminatie

Farmacokinetische analyses van de populatie op basis van intraveneuze en subcutane data duiden erop dat de klaring van vedolizumab ongeveer 0,162 l/dag bedraagt (via lineaire eliminatie) en de serumhalfwaardetijd 26 dagen. De exacte eliminatieroute van vedolizumab is niet bekend. Uit farmacokinetische analyses van de populatie blijkt dat, hoewel een laag albuminegehalte, een hoger lichaamsgewicht en een voorafgaande behandeling met anti-TNF-geneesmiddelen de klaring van vedolizumab kunnen doen toenemen, de omvang van hun effecten niet als klinisch relevant moet worden beschouwd.

Lineariteit

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

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraatdihydraat
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
L-argininehydrochloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De voorgevulde spuit of voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.

Indien nodig mag een enkele voorgevulde spuit of voorgevulde pen gedurende maximaal 7 dagen buiten de koelkast bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) en beschermd tegen licht worden bewaard. Gebruik de voorgevulde spuit of voorgevulde pen niet indien deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie in een spuit van 1 ml van type 1-glas met een vaste naald van 1,27 cm en 27 gauge met dunne wand. De spuit is voorzien van een rubberen naaldkap in een plastic omhulsel en een rubberen stop.

De voorgevulde spuit voor subcutane toediening van vedolizumab is een wegwerpsysteem voor het toedienen van een enkele dosis medicatie dat handmatig wordt bediend. Elke voorgevulde spuit is voorzien van een veiligheidssysteem met naaldbeveiliging dat wordt geactiveerd zodra de injectie is voltooid.

Er zijn verpakkingen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en multiverpakkingen met 6 (6 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten.

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen in een spuit van 1 ml van type 1-glas met een vaste naald van 1,27 cm en 27 gauge met dunne wand. De spuit is voorzien van een rubberen naaldkap in een plastic omhulsel en een rubberen stop.

De voorgevulde pen voor subcutane toediening van vedolizumab is een wegwerpsysteem voor het mechanisch toedienen van een enkele dosis medicatie. Elke voorgevulde pen is voorzien van een

automatische naaldbeveiliging die wordt geactiveerd en die over de naald vergrendelt zodra de pen van de injectieplaats wordt weggenomen.

Er zijn verpakkingen met 1, 2 of 6 voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening

Wacht nadat de voorgevulde spuit of de voorgevulde pen uit de koelkast is genomen nog 30 minuten met injecteren zodat de oplossing op kamertemperatuur kan komen.

De voorgevulde spuit of voorgevulde pen niet blootstellen aan direct zonlicht.

Niet in de vriezer bewaren. Niet gebruiken indien het product bevroren is geweest.

Inspecteer de oplossing voorafgaand aan toediening op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet kleurloos tot geel zijn. Gebruik de voorgevulde spuit of voorgevulde pen niet indien er deeltjes of verkleuring zichtbaar zijn.

Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/14/923/002: 1 voorgevulde spuit

EU/1/14/923/003: 2 voorgevulde spuiten

EU/1/14/923/004 Multiverpakking: 6 (6 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/14/923/005: 1 voorgevulde pen

EU/1/14/923/006: 2 voorgevulde pennen

EU/1/14/923/007: 6 voorgevulde pennen

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 12 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (300 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

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

EU/1/14/923/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON (300 mg)

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

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
vedolizumab

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS – VOORGEVULDE SPUIT (108 mg)
(EXCLUSIEF MULTIVERPAKKINGEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 108 mg vedolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand

Denemarken

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX) (108 mg)
(6x1 VOORGEVULDE SPUITEN)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 108 mg vedolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 6 (6 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/923/004 (6x1 voorgevulde spuiten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**TUSSENVERPAKKING VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX) --
VOORGEVULDE SPUITEN (108 mg)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 108 mg vedolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit

Onderdeel van een multiverpakking, mag niet los verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/923/004 (6x1 voorgevulde spuiten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

AFDEKKING (VOORGEVULDE SPIJT) (108 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
vedolizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda-logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN SPUIT (108 mg)

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

Entyvio 108 mg injectievloeistof
vedolizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,68 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS – VOORGEVULDE PEN (108 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
vedolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 108 mg vedolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen

2 voorgevulde pennen

6 voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/14/923/005
EU/1/14/923/006
EU/1/14/923/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

AFDEKKING (VOORGEVULDE PEN (108 mg))

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
vedolizumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S (als Takeda-logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN PEN (108 mg)

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

Entyvio 108 mg injectievloeistof
vedolizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,68 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Entyvio, 300 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie vedolizumab

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Entyvio?

Entyvio bevat de werkzame stof 'vedolizumab'. Vedolizumab behoort tot een groep van biologische geneesmiddelen die monoklonale antilichamen (MAb's) worden genoemd.

Hoe werkt Entyvio?

Entyvio werkt door het blokkeren van een eiwit op het oppervlak van witte bloedcellen dat de ontsteking veroorzaakt bij colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn en pouchitis. Daardoor wordt de omvang van de ontsteking verminderd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

Pouchitis

Pouchitis is een ziekte die ontsteking veroorzaakt in de pouch die is aangelegd tijdens de operatie om uw colitis ulcerosa te behandelen. Als u pouchitis heeft, krijgt u misschien eerst antibiotica. Als uw lichaam niet goed genoeg reageert op antibiotica, kan uw arts u Entyvio geven om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve, ernstige infectie, zoals TBC (tuberculose), bloedvergiftiging, ernstige diarree en braken (gastro-enteritis), infectie van het zenuwstelsel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Vertel het uw arts als u eerder een van de volgende geneesmiddelen heeft gebruikt:

- natalizumab (een geneesmiddel voor multiple sclerose) of
- rituximab (een geneesmiddel voor bepaalde vormen van kanker en reumatoïde artritis).

Uw arts zal beslissen of u Entyvio toegediend kunt krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u borstvoeding wilt geven. Entyvio komt in de moedermelk terecht. Er is niet genoeg informatie over welk effect dat kan hebben op uw baby en op de melkproductie. Er moet worden beslist of de borstvoeding wordt stopgezet of de behandeling met Entyvio wordt gestopt. Bij die beslissing moeten het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hoeveel van dit middel krijgt u?

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

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

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

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

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

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

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Entyvio zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

- allergische reacties (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: piepende ademhaling of ademhalingsproblemen, galbulten, jeukende huid, zwelling, zich misselijk voelen, pijn op de plaats waar de infusie wordt toegediend, rode huid
- infecties (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: koude rillingen of beven, hoge koorts en huiduitslag

Overige bijwerkingen

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

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

- verkoudheid
- gewrichtspijn
- hoofdpijn

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

- longontsteking (pneumonie)
- infectie van de dikke darm door *Clostridium difficile*-bacteriën
- koorts
- infectie op de borst
- veranderingen in hoe uw lever werkt, verhoogde leverenzymen (aan te tonen in bloedonderzoek)
- vermoeidheid
- hoesten
- griep (influenza)
- rugpijn
- keelpijn
- infectie van de sinussen
- jeuk / jeukend gevoel
- huiduitslag en rode huid
- pijnlijke ledematen
- spierkrampen
- spierzwakte
- infectie van de keelholte
- buikgriep
- infectie van de anus
- pijn ter hoogte van de anus
- harde stoelgang
- opgezette buik
- winderigheid
- hoge bloeddruk
- prikkelend of tintelend gevoel
- brandend maagzuur
- aambeien
- verstopte neus
- eczeem

- nachtzweeten
- acne (puistjes)
- bloeding uit de anus
- borstongemak
- gordelroos (*herpes zoster*)

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

- roodheid en gevoeligheid van haarfollikel
- schimmelinfectie ter hoogte van keel en mond
- vaginale infectie
- wazig zien (minder scherp zien)

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

- plotse, ernstige allergische reactie die kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, zwelling, snelle hartslag, zweten, bloeddrukval, licht gevoel in het hoofd, bewustzijnsverlies en collaps (anafylactische reactie en anafylactische shock)
- ontsteking van de lever (hepatitis). Verschijnselen en klachten van hepatitis kunnen onder andere zijn: abnormale leverfunctietests, geel worden van de ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek, blauwe plekken

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- longaandoening die kan leiden tot kortademigheid (interstitiële longziekte)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

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

Entyvio is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

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

Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er voorafgaand aan toediening deeltjes aanwezig zijn in de vloeistof of dat er verkleuring is (de oplossing moet helder of doorzichtig zijn en kleurloos tot lichtgeel).

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is vedolizumab. Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, sucrose en polysorbaat 80.

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

Entyvio is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, geleverd in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en een plastic dop.
Elke verpakking van Entyvio bestaat uit één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium 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

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 2141 9070
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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel.: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel.: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

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

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

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

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor reconstitutie en infusie

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

Na reconstitutie moet de infusieoplossing zo snel mogelijk worden gebruikt.

	Bewaarconditie	
	Koelkast 2 °C – 8 °C	20 °C – 25 °C
Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon	8 uur	Niet bewaren ¹
Verdunde oplossing in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	24 uur ^{2,3}	12 uur ²

¹ Maximaal 30 minuten zijn toegestaan voor het reconstitueren.

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

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

Niet in de vriezer bewaren. Een ongebruikt deel van de gereconstitueerde oplossing of infusieoplossing mag niet worden bewaard voor hergebruik.
Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Entyvio, 108 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit vedolizumab

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Entyvio?

Entyvio bevat de werkzame stof ‘vedolizumab’. Vedolizumab behoort tot een groep van biologische geneesmiddelen die monoklonale antilichamen (Mab’s) worden genoemd.

Hoe werkt Entyvio?

Entyvio werkt door het blokkeren van een eiwit op het oppervlak van witte bloedcellen dat de ontsteking veroorzaakt bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Daardoor wordt de omvang van de ontsteking verminderd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve, ernstige infectie, zoals TBC (tuberculose), bloedvergiftiging, ernstige diarree en braken (gastro-enteritis), infectie van het zenuwstelsel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Vertel het uw arts als u eerder een van de volgende geneesmiddelen heeft gebruikt:

- natalizumab (een geneesmiddel voor multiple sclerose) of
- rituximab (een geneesmiddel voor bepaalde vormen van kanker en reumatoïde artritis).

Uw arts zal beslissen of u Entyvio kunt gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u borstvoeding wilt geven. Entyvio komt in de moedermelk terecht. Er is niet genoeg informatie over welk effect dat kan hebben op uw baby en op de melkproductie. Er moet worden beslist of de borstvoeding wordt stopgezet of de behandeling met Entyvio wordt gestopt. Bij die beslissing moeten het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U of uw verzorger krijgt training in het gebruik van Entyvio onderhuidse (subcutane) injecties.

Hoeveel van dit middel krijgt u?

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

De aanbevolen dosering is 108 mg Entyvio, toegediend door middel van een subcutane injectie om de 2 weken

- Bij de start van de behandeling geeft de arts de eerste doses Entyvio via een infuus in een ader in uw arm (intraveneuze infusie) gedurende ongeveer 30 minuten.
- Na minimaal 2 intraveneuze infusies kunt u Entyvio toegediend krijgen door middel van een injectie onder de huid (subcutane injectie). De eerste subcutane injectie wordt gegeven op het moment van de volgende geplande intraveneuze infusie en vervolgens om de 2 weken.

Entyvio injecteren

De subcutane injecties kunnen, na training in het gebruik ervan, worden gegeven door uzelf of door een verzorger. Aan het einde van deze bijsluiter staan instructies hiervoor.

Bent u de injectie van dit middel vergeten of heeft u die overgeslagen?

Als u een dosis vergeet of heeft overgeslagen, injecteer dan de volgende dosis zo snel mogelijk en vervolgens om de 2 weken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Entyvio zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

- allergische reacties (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: piepende ademhaling of ademhalingsproblemen, galbulten, jeukende huid, zwelling, zich misselijk voelen, rode huid
- infecties (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: koude rillingen of beven, hoge koorts of huiduitslag

Overige bijwerkingen

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

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

- verkoudheid
- gewrichtspijn
- hoofdpijn

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

- longontsteking (pneumonie)
- infectie van de dikke darm door *Clostridium difficile*-bacteriën
- koorts
- infectie op de borst
- veranderingen in hoe uw lever werkt, verhoogde leverenzymen (aan te tonen in bloedonderzoek)
- vermoeidheid
- hoesten
- griep (influenza)
- rugpijn
- keelpijn
- infectie van de sinussen
- jeuk / jeukend gevoel
- huiduitslag en rode huid
- pijnlijke ledematen
- spierkrampen
- spierzwakte
- infectie van de keelholte
- buikgriep
- infectie van de anus
- pijn ter hoogte van de anus
- harde stoelgang
- opgezet buik
- winderigheid
- hoge bloeddruk
- prikkelend of tintelend gevoel
- brandend maagzuur

- aambeien
- verstopte neus
- eczeem
- nachtzweeten
- acne (puistjes)
- injectieplaatsreacties (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk)
- gordelroos (*herpes zoster*)

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

- roodheid en gevoeligheid van haarfollikel
- schimmelinfectie ter hoogte van keel en mond
- vaginale infectie
- wazig zien (minder scherp zien)

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

- plotse, ernstige allergische reactie die kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, zwelling, snelle hartslag, zweten, bloeddrukval, licht gevoel in het hoofd, bewustzijnsverlies en collaps (anafylactische reactie en anafylactische shock)
- ontsteking van de lever (hepatitis). Verschijnselen en klachten van hepatitis kunnen onder andere zijn: abnormale leverfunctietests, geel worden van de ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek, blauwe plekken

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- longaandoening die kan leiden tot kortademigheid (interstitiële longziekte)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Entyvio is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De voorgevulde spuit(en) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Indien nodig mag één voorgevulde spuit gedurende maximaal 7 dagen buiten de koelkast bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) en beschermd tegen licht worden bewaard. Gebruik de voorgevulde spuit niet indien deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is bewaard.
- Niet in de vriezer bewaren. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er voorafgaand aan toediening deeltjes aanwezig zijn in de vloeistof of dat er verkleuring is (de oplossing moet kleurloos tot geel zijn).
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is vedolizumab. Elke voorgevulde spuit bevat 108 mg vedolizumab.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80 en water voor injecties.

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

- Entyvio is een kleurloze tot gele oplossing voor injectie, geleverd in een glazen voorgevulde spuit met een veiligheidssysteem met naaldbeveiliging dat wordt geactiveerd zodra de injectie is voltooid. De spuit is voorzien van een rubberen naaldkap in een plastic omhulsel en een rubberen stop.
- Entyvio is verkrijgbaar in dozen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en in multiverpakkingen met 6 (6x1) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

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

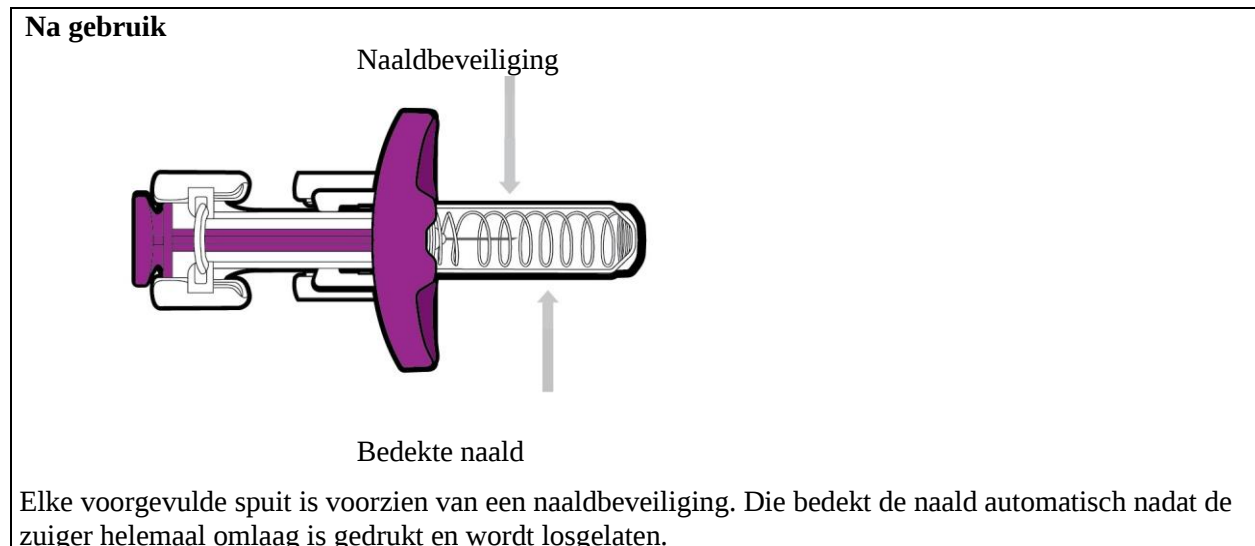
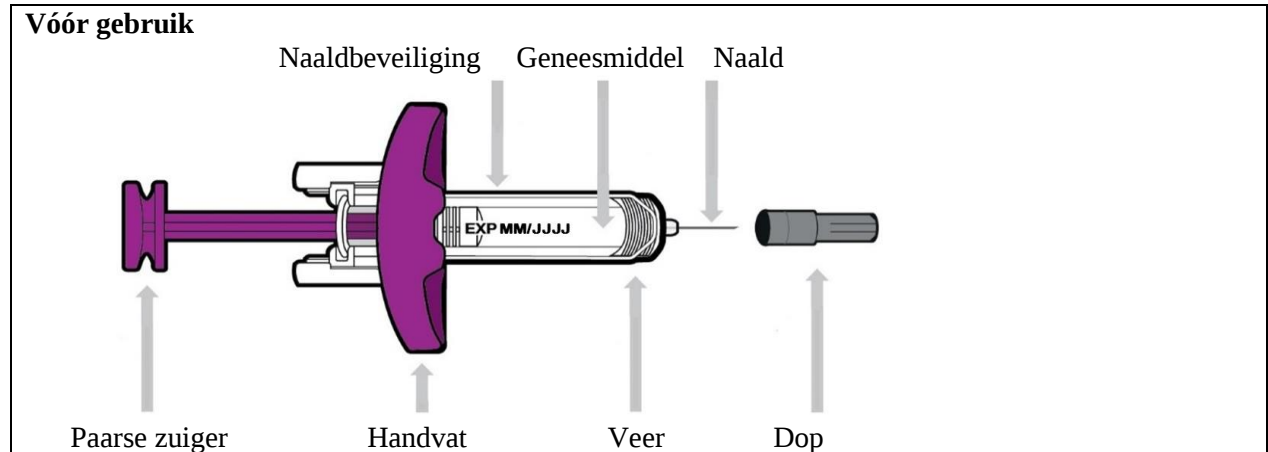
Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor gebruik:

Lees deze instructies en volg ze op voordat u gaat injecteren. Uw arts, verpleegkundige of apotheker moet u demonstreren hoe u de voorgevulde spuit met Entyvio moet gebruiken voordat u deze zelf voor het eerst gaat gebruiken.

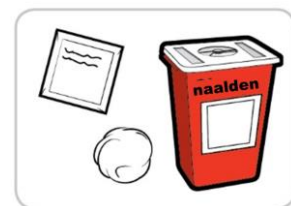
De voorgevulde spuit met een enkele dosis Entyvio



1) Plaats alles wat u nodig heeft voor de injectie op een schoon, plat oppervlak

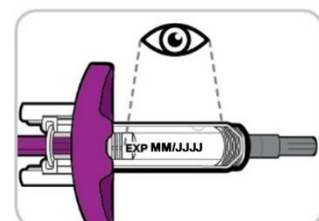
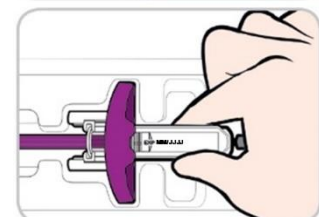
- Neem de verpakking met een voorgevulde spuit uit de koelkast.
 - Controleer bij het eerste openen van de verpakking of deze goed verzegeld is. De voorgevulde spuit(en) **niet gebruiken** als de zegels van de verpakking geopend zijn of ontbreken.
 - Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) op de verpakking. **Niet gebruiken** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Haal één voorgevulde spuit uit de verpakking. Bewaar de overige voorgevulde spuiten in de verpakking in de koelkast.
- Wacht **30 minuten** om de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te laten komen.
 - Warm de voorgevulde spuit **niet** op een andere manier op.
 - **Niet** in direct zonlicht leggen.
 - Neem de voorgevulde spuit **niet** uit de houder tot u klaar bent om te gaan injecteren.
- Verdere benodigdheden zijn:
 - Alcoholdoekje
 - Wattenbolletje of gaasje
 - Naaldencontainer

Wacht 30 minuten



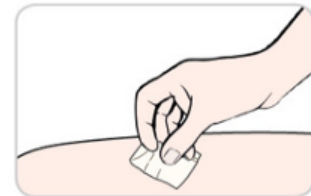
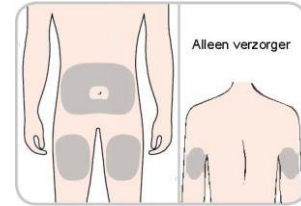
2) Neem de voorgevulde spuit uit de verpakking en controleer de spuit goed

- Was uw handen.
- Trek het papier van de houder en til de voorgevulde spuit eruit aan de behuizing.
 - Zorg ervoor dat u hierbij de paarse zuiger **niet** aanraakt of optilt.
 - Verwijder de dop **niet** totdat u klaar bent om te gaan injecteren.
- Inspecteer de voorgevulde spuit op beschadigingen.
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is beschadigd.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de voorgevulde spuit.
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Controleer het geneesmiddel. De oplossing moet kleurloos tot geel zijn.
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de oplossing troebel is of zwevende deeltjes bevat.
- Het is mogelijk dat u luchtbelletjes ziet in de spuit. Dit is normaal.
 - Probeer de luchtbelletjes **niet** uit de voorgevulde spuit te verwijderen.
 - **Niet** schudden.



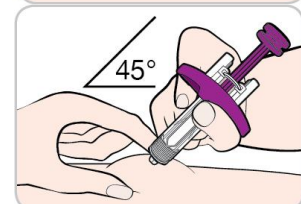
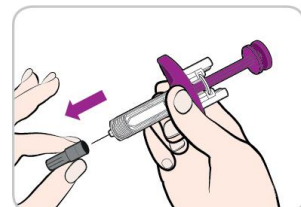
3) Bereid de injectieplaats voor

- **Kies een injectieplaats** op uw naakte huid. Kies 1 van de volgende geschikte plaatsen.
 - De voorkant van de bovenbenen, of
 - De buik (abdomen), met uitzondering van het gebied van 5 cm rond de navel, of
 - De achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).
- Gebruik voor elke injectie een nieuwe injectieplaats of een andere plaats in hetzelfde injectiegebied.
 - **Niet** injecteren in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of in huid die gevoelig, hard, rood of beschadigd is.
- Wrijf het gekozen gebied schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen.
 - Raak dit gebied **niet** opnieuw aan voordat u gaat injecteren.



4) Injecteer Entyvio

- Trek de dop recht van de naald.
 - De paarse zuiger **niet** aanraken of eraan trekken.
 - Het is mogelijk dat u een druppeltje ziet aan de punt van de naald. Dit is normaal.
 - Raak de naald **niet** aan en doe de dop **niet** terug op de naald.
 - Als de voorgevulde spuit gevallen is, mag u deze **niet** gebruiken.
 - Als de naald van een voorgevulde spuit is verbogen of gebroken, mag u deze **niet** gebruiken.
- Gooi de dop weg.
- Houd de voorgevulde spuit met 1 hand vast en knijp met de andere hand in de huid rond de injectieplaats.
 - Houd de huid zo vast tot de injectie is gegeven.
- Steek de naald onder een hoek van ongeveer **45 graden** helemaal in de samengeknepen huid.
- **Duw de zuiger helemaal in** om al het geneesmiddel te injecteren.
 - Blijf druk uitoefenen op de zuiger en haal de naald uit de huid.
- **Haal uw duim van de zuiger** zodat de naaldbeveiliging de naald bedekt.
- Het is mogelijk dat u een beetje bloed ziet op de injectieplaats. Als dit zo is, druk dan met een wattenbolletje of gaasje op de huid.



5) Gooi het gebruikte materiaal weg

- Doe de gebruikte voorgevulde spuit meteen na gebruik in een geschikte punctiebestendige naaldencontainer.
 - Werp de naaldencontainer weg volgens de plaatselijke regelgeving.
- De rest van het materiaal kan als huishoudelijk afval worden weggegooid.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Entyvio, 108 mg, oplossing voor injectie in voorgevulde pen vedolizumab

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

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Entyvio?

Entyvio bevat de werkzame stof ‘vedolizumab’. Vedolizumab behoort tot een groep van biologische geneesmiddelen die monoklonale antilichamen (Mab’s) worden genoemd.

Hoe werkt Entyvio?

Entyvio werkt door het blokkeren van een eiwit op het oppervlak van witte bloedcellen dat de ontsteking veroorzaakt bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Daardoor wordt de omvang van de ontsteking verminderd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve, ernstige infectie, zoals TBC (tuberculose), bloedvergiftiging, ernstige diarree en braken (gastro-enteritis), infectie van het zenuwstelsel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Vertel het uw arts als u eerder een van de volgende geneesmiddelen heeft gebruikt:

- natalizumab (een geneesmiddel voor multiple sclerose) of
- rituximab (een geneesmiddel voor bepaalde vormen van kanker en reumatoïde artritis).

Uw arts zal beslissen of u Entyvio kunt gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of als u borstvoeding wilt geven. Entyvio komt in de moedermelk terecht. Er is niet genoeg informatie over welk effect dat kan hebben op uw baby en op de melkproductie. Er moet worden beslist of de borstvoeding wordt stopgezet of de behandeling met Entyvio wordt gestopt. Bij die beslissing moeten het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U of uw zorgverlener krijgt training in het gebruik van Entyvio onderhuidse (subcutane) injecties.

Hoeveel van dit middel krijgt u?

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

De aanbevolen dosering is 108 mg Entyvio, toegediend door middel van een subcutane injectie om de 2 weken.

- Bij de start van de behandeling geeft de arts de eerste doses Entyvio via een infuus in een ader in uw arm (intraveneuze infusie) gedurende ongeveer 30 minuten.
- Na minimaal 2 intraveneuze infusies kunt u Entyvio toegediend krijgen door middel van een injectie onder de huid (subcutane injectie). De eerste subcutane injectie wordt gegeven op het moment van de volgende geplande intraveneuze infusie en vervolgens om de 2 weken.

Entyvio injecteren

De subcutane injecties kunnen, na training in het gebruik ervan, worden gegeven door uzelf of door een verzorger. Aan het einde van deze bijsluiter staan instructies hiervoor.

Bent u de injectie van dit middel vergeten of heeft u die overgeslagen?

Als u een dosis vergeet of heeft overgeslagen, injecteer dan de volgende dosis zo snel mogelijk en vervolgens om de 2 weken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Entyvio zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

- allergische reacties (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: piepende ademhaling of ademhalingsproblemen, galbulten, jeukende huid, zwelling, zich misselijk voelen, rode huid en
- infecties (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) – de klachten kunnen onder meer zijn: koude rillingen of beven, hoge koorts of huiduitslag

Overige bijwerkingen

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

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

- verkoudheid
- gewrichtspijn
- hoofdpijn

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

- longontsteking (pneumonie)
- infectie van de dikke darm door *Clostridium difficile*-bacteriën
- koorts
- infectie op de borst
- veranderingen in hoe uw lever werkt, verhoogde leverenzymen (aan te tonen in bloedonderzoek)
- vermoeidheid
- hoesten
- griep (influenza)
- rugpijn
- keelpijn
- infectie van de sinussen
- jeuk / jeukend gevoel
- huiduitslag en rode huid
- pijnlijke ledematen
- spierkrampen
- spierzwakte
- infectie van de keelholte
- buikgriep
- infectie van de anus
- pijn ter hoogte van de anus
- harde stoelgang
- opgezet buik
- winderigheid
- hoge bloeddruk
- prikkelend of tintelend gevoel
- brandend maagzuur

- aambeien
- verstopte neus
- eczeem
- nachtzweeten
- acne (puistjes)
- injectieplaatsreacties (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk)
- gordelroos (*herpes zoster*)

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

- roodheid en gevoeligheid van haarfollikel
- schimmelinfectie ter hoogte van keel en mond
- vaginale infectie
- wazig zien (minder scherp zien)

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

- plotse, ernstige allergische reactie die kan leiden tot ademhalingsmoeilijkheden, zwelling, snelle hartslag, zweten, bloeddrukval, licht gevoel in het hoofd, bewustzijnsverlies en collaps (anafylactische reactie en anafylactische shock)
- ontsteking van de lever (hepatitis). Teken en symptomen van hepatitis kunnen onder andere abnormale leverfunctietests, geel worden van de ogen of huid (geelzucht), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek, blauwe plekken zijn

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- longaandoening die kan leiden tot kortademigheid (interstitiële longziekte)

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Entyvio is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De voorgevulde pen(nen) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Indien nodig mag één voorgevulde pen gedurende maximaal 7 dagen buiten de koelkast bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) en beschermd tegen licht worden bewaard. Gebruik de voorgevulde pen niet indien deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast is bewaard.
- Niet in de vriezer bewaren. Niet blootstellen aan direct zonlicht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er voorafgaand aan toediening deeltjes aanwezig zijn in de vloeistof of dat er verkleuring is (de oplossing moet kleurloos tot geel zijn).
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is vedolizumab. Elke voorgevulde pen bevat 108 mg vedolizumab.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat, natriumcitraatdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, L-argininehydrochloride, polysorbaat 80 en water voor injecties.

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

- Entyvio is een kleurloze tot gele oplossing voor injectie, geleverd in een glazen voorgevulde pen voorzien van een automatische naaldbeveiliging die wordt geactiveerd zodra de pen van de injectieplaats wordt weggenomen.
- Entyvio is verkrijgbaar in dozen met 1, 2 of 6 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium 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 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

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

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor gebruik:

Lees deze instructies en volg ze op voordat u gaat injecteren. Uw arts, verpleegkundige of apotheker moet u demonstreren hoe u de voorgevulde pen met Entyvio moet gebruiken voordat u deze zelf voor het eerst gaat gebruiken.

De voorgevulde pen met een enkele dosis Entyvio

Vóór gebruik

Paarse dop

Kijkvenster



Na gebruik

Gele naaldbeveiliging

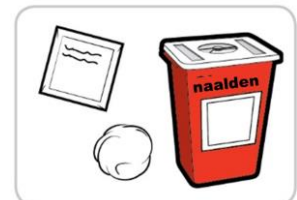
Kijkvenster
(injectie voltooid)



1) Plaats alles wat u nodig heeft voor de injectie op een schoon, plat oppervlak

- Neem de verpakking met een voorgevulde pen uit de koelkast.
 - Controleer bij het eerste openen van de verpakking of deze goed verzegeld is. De voorgevulde pen(nen) **niet gebruiken** als de zegels van de verpakking geopend zijn of ontbreken.
 - Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) op de verpakking. **Niet gebruiken** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Haal één voorgevulde pen uit de verpakking. Bewaar de overige voorgevulde pennen in de verpakking in de koelkast.
- Wacht **30 minuten** om de voorgevulde pen op kamertemperatuur te laten komen.
 - Warm de voorgevulde pen **niet** op een andere manier op.
 - **Niet** in direct zonlicht leggen.
 - Neem de voorgevulde pen **niet** uit de houder tot u klaar bent om te gaan injecteren.
- Verdere benodigdheden zijn:
 - Alcoholdoekje
 - Wattenbolletje of gaasje
 - Naaldencontainer

Wacht 30 minuten



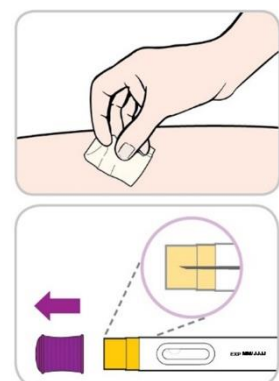
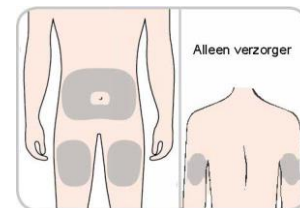
2) Neem de voorgevulde pen uit de verpakking en controleer de pen goed

- Was uw handen.
- Trek het papier van de houder en til de voorgevulde pen eruit.
- Inspecteer de voorgevulde pen op beschadigingen.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze is beschadigd.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de voorgevulde pen.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Controleer het geneesmiddel. De oplossing moet kleurloos tot geel zijn.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de oplossing troebel is of zwevende deeltjes bevat.
- Het is mogelijk dat u luchtbellens ziet in de voorgevulde pen. Dit is normaal.
 - **Niet** schudden.



3) Bereid de injectieplaats voor

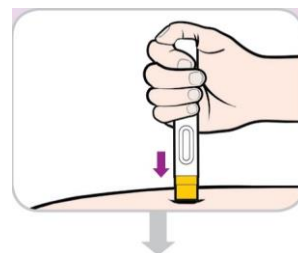
- **Kies een injectieplaats** op uw naakte huid. Kies 1 van de volgende geschikte plaatsen.
 - De voorkant van de bovenbenen, of
 - De buik (abdomen), met uitzondering van het gebied van 5 cm rond de navel, of
 - De achterkant van de bovenarm (alleen als een verzorger de injectie geeft).
- Gebruik voor elke injectie een nieuwe injectieplaats of een andere plaats in hetzelfde injectiegebied.
 - **Niet** injecteren in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of in huid die gevoelig, hard, rood of beschadigd is.
- Wrijf het gekozen gebied schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen.
 - Raak dit gebied **niet** opnieuw aan voordat u gaat injecteren.
- Trek de paarse dop recht van de pen af en gooi deze weg.
 - Duim, vingers of hand **niet** op de gele naaldbeveiliging plaatsen of erop duwen.
 - Doe de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
 - Als de voorgevulde pen gevallen is, mag u deze **niet** gebruiken.



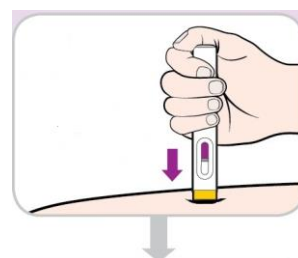
4) Injecteer Entyvio

- Houd de voorgevulde pen zo vast, dat u het kijkvenster kunt zien.
- Plaats de voorgevulde pen onder een hoek van **90 graden** op de injectieplaats.
 - Zorg ervoor dat het **gele uiteinde naar de injectieplaats is gericht**.
 - **Niet** indrukken totdat u klaar bent om te gaan injecteren.
- **Druk de voorgevulde pen zo ver mogelijk omlaag** om te beginnen met injecteren.
- **Houd vast en tel tot 10** terwijl u met een constante druk blijft duwen. Hierdoor wordt al het geneesmiddel geïnjecteerd.
 - U hoort mogelijk 2 keer een klikgeluid, één bij het begin en één tegen het einde van de injectie.
- **Controleer of het kijkvenster paars is** voordat u stopt met duwen.
 - U ziet mogelijk een klein stukje grijs in het venster. Dit is normaal.
- Verwijder de voorgevulde pen van de injectieplaats.
 - De gele naaldbeveiliging komt automatisch omlaag en bedekt de naald.
 - Als het kijkvenster niet geheel gevuld is, moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker. U heeft dan mogelijk niet uw volledige dosis geneesmiddel gehad.
- Het is mogelijk dat u een beetje bloed ziet op de injectieplaats. Als dit zo is, druk dan met een wattenbolletje of gaasje op de huid.

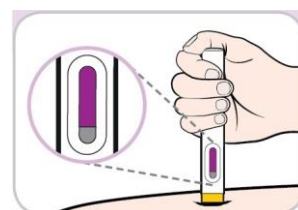
DRUKKEN



VASTHOUDEN (Tot 10 tellen)



CONTROLLEREN



5) Gooi het gebruikte materiaal weg

- Doe de gebruikte voorgevulde pen meteen na gebruik in een geschikte punctiebestendige naaldencontainer.
 - Werp de naaldencontainer weg volgens de plaatselijke regelgeving.
- De rest van het materiaal kan als huishoudelijk afval worden weggegooid.

