

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg vedolizumab.

Μετά την ανασύσταση κάθε ml περιέχει 60 mg vedolizumab.

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυόφιλη πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

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

Νόσος του Crohn

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

Ληκυθίτιδα

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα

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

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

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

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

Επανάληψη της θεραπείας

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

Νόσος του Crohn

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

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

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

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

Επανάληψη της θεραπείας

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

Ληκυθίτιδα

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

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

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

Επανάληψη της θεραπείας

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Ιχνηλασιμότητα

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

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

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

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

Λοιμώξεις

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

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

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

Μερικοί ανταγωνιστές της ιντεγκρίνης και μερικοί συστηματικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ), μια σπάνια και συχνά θανατηφόρα ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό του John Cunningham (JC).

Δεσμευόμενο στην ιντεγκρίνη $\alpha_4\beta_7$, η οποία εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα του εντέρου, το vedolizumab ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση ειδικά στο έντερο. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε καμία συστηματική ανοσοκατασταλτική δράση σε υγιή υποκείμενα, οι επιδράσεις στη συστηματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δεν είναι γνωστές.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς που λαμβάνουν vedolizumab για τυχόν εκδήλωση ή επιδείνωση νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυτά περιγράφονται στο εκπαιδευτικό υλικό για τους ιατρούς, και να εξετάζουν

το ενδεχόμενο παραπομπής σε νευρολόγο εάν τυχόν αυτά εκδηλωθούν. Εάν υπάρχει υποψία για ΠΠΛ, η θεραπεία με vedolizumab πρέπει να παύσει προσωρινά. Εάν η επιβεβαιωθεί ΠΠΛ, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Κακοήθειες

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

Προηγούμενη και ταυτόχρονη χρήση βιολογικών προϊόντων

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

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

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

Εμβόλια από ζώντες μικροοργανισμούς και εμβόλια που χορηγούνται από το στόμα

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

Επαγωγή της ύφεσης της νόσου του Crohn

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

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

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

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

Εμβολιασμοί

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

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

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

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

Θηλασμός

Το vedolizumab έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Η επίδραση του vedolizumab στα θηλάζοντα βρέφη και οι επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος είναι άγνωστες. Σε μια μελέτη μόνο του γάλακτος κατά τον θηλασμό, η οποία αξιολόγησε τη συγκέντρωση του vedolizumab στο μητρικό γάλα γαλουχούντων γυναικών με ενεργή ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn που λάμβαναν vedolizumab, η συγκέντρωση του vedolizumab στο ανθρώπινο μητρικό γάλα ήταν κατά προσέγγιση 0,4% έως 2,2% της συγκέντρωσης στον ορό της μητέρας που λήφθηκε από μελέτες του vedolizumab που είχαν γίνει στο παρελθόν. Η εκτιμώμενη μέση ημερήσια προσλαμβανόμενη από το βρέφος δόση vedolizumab ήταν 0,02 mg/kg/ημέρα, που είναι κατά προσέγγιση 21% της προσαρμοσμένης για το σωματικό βάρος μέσης ημερήσιας δόσης της μητέρας.

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λοιμώξεις (όπως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, γρίπη και ιγμορίτιδα), κεφαλαλγία, ναυτία, πυρεξία, κόπωση, βήχας, αρθραλγία.

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Πνευμονία, Λοίμωξη από <i>Clostridium difficile</i> , Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Γρίπη, Παραρρινοκολπίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Έρπης ζωστήρας
	Όχι συχνές	Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, Αιδοιοκολπική καντιντίαση, Στοματική καντιντίαση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Όραση θαμπή

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος, Ρινική συμφόρηση, Βήχας
	Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Απόστημα του πρωκτού, Ραγάδα του πρωκτού, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση της κοιλίας, Μετεωρισμός, Αιμορροΐδες, Αιμορραγία του ορθού*
	Συχνές	Εξάνθημα, Κνησμός, Έκζεμα, Ερύθημα, Νυκτερινοί ιδρώτες, Ακμή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Θυλακίτιδα
	Πολύ συχνές	Αρθραλγία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, Οσφυαλγία, Μυϊκή αδυναμία, Κόπωση, Πόνος στο άκρο
	Συχνές	Πυρεξία, Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (εξασθένιση* και θωρακική δυσφορία*), Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (συμπεριλαμβανομένων: Άλγους στο σημείο της έγχυσης και Ερεθισμού στο σημείο της έγχυσης)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Ρίγη, Αίσθηση ψυχρού
	Όχι συχνές	

* Αναφέρθηκε στη μελέτη EARNEST για τη ληκυθίτιδα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση

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

αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι περισσότερες αντιδράσεις που σχετίζονταν με την έγχυση δεν ήταν σοβαρές και εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μέσα στην πρώτη ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

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

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

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες GEMINI 1 και 2 (ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn) με ενδοφλέβιο vedolizumab, το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με vedolizumab και 0,70 ανά ασθενή-έτος στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν πρωτίστως ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα και λοιμώξεις των ουροφόρων οδών. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με vedolizumab μετά την αντιμετώπιση της λοίμωξης.

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

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

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

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

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

Κακοήθεια

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω

Ελλάδα

του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 213 2040380/337
Φαξ: + 30 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικά, επιλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA33.

Μηχανισμός δράσης

Το vedolizumab είναι ένας βιολογικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δρα εκλεκτικά στο έντερο. Είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται ειδικά στην α₄β₇ ιντεγκρίνη, η οποία εκφράζεται κατά προτίμηση στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα του εντέρου. Συνδεδεμένο στην α₄β₇ σε συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα, το vedolizumab αναστέλλει την προσκόλληση αυτών των κυττάρων στο μόριο προσκόλλησης βλεννογονική αντρεσίνη-1 (MAdCAM-1) αλλά όχι στο αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1). Το MAdCAM-1 εκφράζεται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εντέρου και παίζει σημαντικό ρόλο στον αποικισμό των T λεμφοκυττάρων σε ιστούς της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab δεν δεσμεύεται στις ιντεγκρίνες α₄β₁ και α₆β₇ ούτε αναστέλλει τη λειτουργία τους.

Η ιντεγκρίνη α₄β₇ εκφράζεται σε ένα διακριτό υποσύνολο βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μνήμης που μεταναστεύουν κατά προτίμηση στη γαστρεντερική οδό και προκαλούν φλεγμονή που είναι

χαρακτηριστική της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn, που και οι δύο αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις ανοσολογικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού. Το vedolizumab περιορίζει τη γαστρεντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και ληκυθίτιδα. Η αναστολή της αλληλεπίδρασης της $\alpha_4\beta_7$ με MAdCAM-1 με το vedolizumab αποτρέπει τη μετάβαση των μνημονικών βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων του εντέρου στο αγγειακό ενδοθήλιο του παρεγχυματικού ιστού σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου και προκάλεσε αναστρέψιμη τριπλή αύξηση αυτών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο πρόδρομος του vedolizumab στα ποντίκια καταπράυνε τη γαστρεντερική φλεγμονή στους λευκοκέφαλους ταμαρίνους, οι οποίοι αναπτύσσουν ένα πρότυπο ελκώδους κολίτιδας.

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

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

Ανοσογονικότητα

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ελκώδης κολίτιδα

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

ταυτόχρονη χορήγηση σταθερών δόσεων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοτροποποιητικών από το στόμα.

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

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

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

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Νόσος του Crohn

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

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

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

Η μελέτη GEMINI 3 ήταν η δεύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 6 και την εβδομάδα 10 στην υποομάδα ασθενών οι οποίοι είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον 1 συμβατική θεραπεία και σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν πρωτογενώς) καθώς και στο γενικό πληθυσμό, που περιελάμβανε επίσης ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει σε 1 συμβατική θεραπεία τουλάχιστον και δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Οι ασθενείς (n = 416), οι οποίοι κατά περίπου 75% ήταν ασθενείς που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα, τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο (1:1), προκειμένου να λάβουν είτε vedolizumab 300 mg είτε εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 6 στον υποπληθυσμό που είχε αποτύχει στη θεραπεία με ανταγωνιστή TNFα. Όπως σημειώνεται στον Πίνακα 4, παρόλο που το πρωτεύον

τελικό σημείο δεν επιτεύχθηκε, οι επεξηγηματικές αναλύσεις δείχνουν ότι παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικά αποτελέσματα.

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

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

*p < 0,05

[†]μη στατιστικά σημαντική

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

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

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

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

[^]Επεξηγηματικό Τελικό Σημείο

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

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

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

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ληκυθίτιδα

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

Οι ασθενείς (n = 102) τυχαιοποιήθηκαν (1:1) προκειμένου να λάβουν ενδοφλέβιο vedolizumab 300 mg ή ενδοφλέβιο εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, μέχρι την εβδομάδα 30. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση (ορίζεται ως βαθμολογία mPDAI < 5 και μείωση στη συνολική βαθμολογία mPDAI κατά ≥ 2 βαθμούς από την τιμή αναφοράς) την εβδομάδα 14. Ο Πίνακας 6 δείχνει τα αποτελέσματα από τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία την εβδομάδα 14 και ο Πίνακας 7 δείχνει τα αποτελέσματα από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία την εβδομάδα 34.

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

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

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

[†]p < 0,05

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

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

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

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

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

(SD ± 24,43), αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στον ορό ήταν 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) και 34,8 µg/ml (SD ± 22,55), αντίστοιχα.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

Γραμμικότητα

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για το vedolizumab. Δεν είναι δυνατό να εξαχθεί ένα οριστικό συμπέρασμα για τα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα από μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πίθηκο κυονομόλογο. Δεδομένου ότι το vedolizumab

δεν δεσμεύεται στον αναπαραγωγικό ιστό του αρσενικού στον πίθηκο και στον άνθρωπο, και εφόσον παρατηρήθηκε ακέραια η αρσενική γονιμότητα σε ποντίκια με έλλειψη της ιντεγκρίνης β7 (νοκάουτ), δεν αναμένεται ότι το vedolizumab θα επηρεάσει τη γονιμότητα των αρσενικών.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

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

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

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

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

¹ Για την ανασύσταση επιτρέπονται έως 30 λεπτά

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

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες ανασύστασης και έγχυσης

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική όταν παρασκευάζετε το διάλυμα Entyvio για ενδοφλέβια έγχυση.
2. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο και σκουπίστε με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα. Ανασυστήστε το vedolizumab με 4,8 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C), χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
3. Τοποθετήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο διαμέσου του κέντρου του πώματος και κατευθύνετε τη ροή του υγρού προς το τοίχωμα του φιαλιδίου για να αποφύγετε τον υπερβολικό αφρισμό.
4. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο για τουλάχιστον 15 δευτερόλεπτα. Μην ανακινείτε ή αναστρέψετε με δύναμη.
5. Αφήστε το φιαλίδιο καθιστό έως 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C), ώστε να μπορέσει να γίνει η ανασύσταση και να κατακαθίσει ο αφρός. Το φιαλίδιο μπορεί να περιστρέφεται και να ελέγχεται η διάλυση σε αυτό το χρονικό διάστημα. Εάν δεν έχει διαλυθεί πλήρως ύστερα από 20 λεπτά, περιμένετε άλλα 10 λεπτά για να γίνει η διάλυση.
6. Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από την αραίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή αδιαφανές, άχρωμο έως κίτρινο ανοικτό και χωρίς ορατά σωματίδια. Ανασυσταθέν διάλυμα που έχει μη χαρακτηριστικό χρώμα ή περιέχει σωματίδια δεν πρέπει να χορηγείται.
7. Όταν έχει διαλυθεί, αναστρέψτε το φιαλίδιο απαλά 3 φορές.
8. Αφαιρέστε αμέσως 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio χρησιμοποιώντας μια σύριγγα με βελόνα 21-25 gauge.
9. Προσθέστε τα 5 ml (300 mg) του ανασυσταθέντος Entyvio σε 250 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και αναμείξτε προσεκτικά τη σακούλα έγχυσης (τα 5 ml του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν από τη σακούλα έγχυσης πριν προσθέσετε το Entyvio). Μην προσθέσετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Χορηγήστε το διάλυμα έγχυσης για 30 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

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

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

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/923/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2023

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

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:

ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ: ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Ενδεικτική Λ.Τ.: ENTYVIO PD.C.S.INF 300MG/VIAL BTx1 VIAL 1384.42 €

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**