

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.

Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 60 mg di vedolizumab.

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG<sub>1</sub> che si lega all'integrina  $\alpha_4\beta_7$  umana ed è prodotto a partire da cellule di ovaio di criceto cinese (CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere o polvere compatta liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Colite ulcerosa

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ).

#### Malattia di Crohn

Entyvio è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

## Posologia

### Colite ulcerosa

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

Se non si osserva un beneficio terapeutico entro la Settimana 10 si deve rivalutare attentamente se proseguire la terapia nei pazienti con colite ulcerosa (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti che hanno fatto osservare una riduzione della risposta potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione fino ad arrivare a 300 mg di Entyvio ogni quattro settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con Entyvio, la somministrazione di corticosteroidi può essere ridotta e/o interrotta in base allo standard di cura.

### *Ripresa del trattamento*

Se la terapia viene interrotta e vi è la necessità di riprendere il trattamento con Entyvio, si può valutare la somministrazione ogni quattro settimane (vedere paragrafo 5.1). Il periodo di interruzione del trattamento negli studi clinici è arrivato fino a un anno. Durante la ripresa del trattamento con vedolizumab l'efficacia è stata ripristinata senza un evidente aumento degli eventi avversi o delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

### Malattia di Crohn

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

I pazienti con malattia di Crohn che non manifestano una risposta potrebbero trarre beneficio dalla somministrazione di una dose di Entyvio alla Settimana 10 (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti che rispondono al trattamento, proseguire la terapia ogni otto settimane a partire dalla Settimana 14.

La terapia nei pazienti con malattia di Crohn non deve essere proseguita se non si osserva un beneficio terapeutico entro la Settimana 14 (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti su cui è stata osservata una riduzione della risposta potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione fino ad arrivare a 300 mg di Entyvio ogni quattro settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con Entyvio, la somministrazione di corticosteroidi può essere ridotta e/o interrotta in base allo standard di cura.

### *Ripresa del trattamento*

Se la terapia viene interrotta e vi è la necessità di riprendere il trattamento con Entyvio, si può valutare la somministrazione ogni quattro settimane (vedere paragrafo 5.1). Il periodo di interruzione del trattamento negli studi clinici è arrivato fino a un anno. Durante la ripresa del trattamento con vedolizumab l'efficacia è stata ripristinata senza un evidente aumento degli eventi avversi o delle reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8).

### Popolazione pediatrica

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

### Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani. Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato alcun effetto del fattore età (vedere paragrafo 5.2).

### Pazienti con compromissione renale o epatica

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

### Modo di somministrazione

Entyvio è solo per uso endovenoso. Prima della somministrazione endovenosa deve essere ricostituito e ulteriormente diluito; per le istruzioni vedere paragrafo 6.6.

Entyvio si somministra mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti. I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi infezioni attive come tubercolosi, sepsi, citomegalovirus, listeriosi e infezioni opportunistiche come la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tutti i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione continua durante ogni infusione. Per le prime due infusioni devono anche essere posti sotto osservazione per circa due ore dopo il completamento dell'infusione per rilevare segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità acuta. Per tutte le infusioni successive, i pazienti devono essere posti sotto osservazione per circa un'ora dopo il completamento dell'infusione.

### Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici sono state riferite reazioni all'infusione (IRR, *Infusion-Related Reactions*) e reazioni di ipersensibilità, la maggior parte delle quali di intensità lieve o moderata (vedere paragrafo 4.8).

In presenza di una IRR grave, di una reazione anafilattica o di altra reazione grave, la somministrazione di Entyvio deve essere interrotta immediatamente e si deve istituire un trattamento appropriato (p. es. epinefrina e antistaminici) (vedere paragrafo 4.3).

Se si verifica una IRR lieve o moderata, si può ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione e istituire un trattamento appropriato. Si potrà proseguire l'infusione una volta che la IRR lieve o moderata sarà cessata. Nei pazienti con precedenti di IRR lievi o moderate al vedolizumab, il medico deve valutare l'opportunità di somministrare un pretrattamento (per es. con antiistamina, idrocortisone e/o paracetamolo) prima dell'infusione successiva per minimizzarne i rischi (vedere paragrafo 4.8).

### Infezioni

Vedolizumab è un antagonista dell'integrina selettiva per l'intestino senza evidenze di attività immunosoppressiva sistemica (vedere paragrafo 5.1).

Il medico deve essere consapevole del potenziale aumento di rischio di infezioni opportunistiche o infezioni per le quali l'intestino rappresenta una barriera difensiva (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con Entyvio non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive gravi fino a quando

tali infezioni siano poste sotto controllo e il medico deve valutare l'opportunità di sospendere il trattamento nei pazienti che sviluppano un'infezione grave durante la terapia cronica con Entyvio. Si deve esercitare cautela nel valutare l'impiego di vedolizumab in pazienti con un'infezione cronica controllata o precedenti di infezioni gravi ricorrenti. I pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali infezioni prima, durante e dopo il trattamento. Entyvio è controindicato nei pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare il trattamento con vedolizumab, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi in base alla prassi locale. Di fronte alla diagnosi di tubercolosi latente si deve istituire un'appropriata terapia anti-tubercolosi in conformità con le raccomandazioni locali prima di iniziare la terapia con vedolizumab. Nei pazienti che ricevono una diagnosi di tubercolosi durante la terapia con vedolizumab tale terapia deve essere interrotta fino alla risoluzione dell'infezione da tubercolosi.

Alcuni antagonisti dell'integrina e alcuni agenti immunosoppressivi sistemici sono stati associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), un'infezione opportunistica rara e spesso fatale provocata dal virus di John Cunningham (JC). Legandosi all'integrina  $\alpha_4\beta_7$  espressa sui linfociti gut-homing, vedolizumab esercita un effetto immunosoppressivo sull'intestino. Sebbene non siano stati osservati effetti immunosoppressivi sistemici in soggetti sani, gli effetti sulla funzionalità del sistema immunitario sistemico in pazienti con malattia infiammatoria intestinale non sono noti.

Anche se negli studi clinici sull'uso di vedolizumab non sono stati riferiti casi di PML, gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti in terapia con vedolizumab per rilevare un'eventuale nuova insorgenza o un peggioramento dei segni e sintomi neurologici, come evidenziato nel materiale educativo per i medici, e valutare in questo caso l'opportunità di un consulto neurologico. Al paziente deve essere consegnata la scheda di allerta del paziente (vedere paragrafo 4.2). Se si sospetta la PML, il trattamento con vedolizumab deve essere sospeso; in caso di conferma della diagnosi, il trattamento deve essere interrotto in via permanente.

### Neoplasie

Il rischio di neoplasie risulta aumentato nei pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di sviluppare neoplasie (vedere paragrafo 4.8).

### Utilizzo precedente e concomitante di prodotti biologici

Non sono disponibili dati da studi clinici sull'uso di vedolizumab in pazienti precedentemente trattati con natalizumab o rituximab. Si deve esercitare cautela nel valutare l'uso di Entyvio in questi pazienti.

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

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

### Vaccini vivi e orali

In uno studio controllato con placebo condotto su volontari sani, una singola dose di vedolizumab da 750 mg non ha abbassato i tassi di immunità protettiva verso il virus dell'epatite B in soggetti che avevano ricevuto tre dosi di vaccino per via intramuscolare con l'antigene di superficie ricombinante dell'epatite B. I soggetti esposti a vedolizumab hanno fatto osservare tassi di sieroconversione inferiori dopo aver ricevuto un vaccino orale inattivato contro il colera. L'impatto su altri vaccini orali e nasali non è noto. Si raccomanda che tutti i pazienti effettuino le dovute vaccinazioni e i richiami previsti dalle attuali linee guida per l'immunizzazione prima di iniziare la terapia con Entyvio. I pazienti sottoposti al trattamento con vedolizumab possono continuare a ricevere vaccini non vivi. Non vi sono dati sulla trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi in pazienti in terapia con

vedolizumab. La somministrazione del vaccino influenzale deve avvenire mediante iniezione, in linea con l'abituale prassi clinica. È possibile somministrare altri vaccini vivi in concomitanza con vedolizumab soltanto se i benefici sono chiaramente superiori ai rischi.

#### Induzione della remissione nella malattia di Crohn

L'induzione della remissione nella malattia di Crohn in alcuni pazienti potrebbe richiedere fino a 14 settimane. I motivi di ciò non sono del tutto noti e sono forse correlati al meccanismo d'azione. Questo dato si deve tenere in considerazione, soprattutto nei pazienti che presentano al basale una malattia grave attiva non precedentemente trattata con antagonisti del TNF $\alpha$ . (Vedere anche paragrafo 5.1.)

Le analisi esplorative di sottogruppi condotte negli studi clinici sulla malattia di Crohn suggeriscono che la somministrazione di vedolizumab a pazienti non trattati allo stesso tempo con corticosteroidi potrebbe rivelarsi meno efficace per l'induzione della remissione nella malattia di Crohn rispetto ai pazienti già in trattamento con corticosteroidi (a prescindere dalla somministrazione concomitante di immunomodulatori, vedere paragrafo 5.1).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vedolizumab è stato studiato in pazienti adulti con colite ulcerosa e malattia di Crohn in terapia concomitante con corticosteroidi, immunomodulatori (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotressato) e aminosalicilati. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che la somministrazione concomitante di tali agenti non ha un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vedolizumab. L'effetto di vedolizumab sulla farmacocinetica di composti medicinali comunemente somministrati in concomitanza non è stato studiato.

#### Vaccinazioni

I vaccini vivi, in particolare i vaccini vivi orali, devono essere utilizzati con cautela in concomitanza con Entyvio (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Nelle donne in età fertile è fortemente raccomandato l'utilizzo di un metodo di contraccezione adeguato per prevenire la gravidanza, da proseguire per almeno 18 settimane dopo l'ultimo trattamento con Entyvio.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di vedolizumab in donne in gravidanza sono in numero limitato.

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

Entyvio deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per la madre e il feto.

##### Allattamento

Non è noto se vedolizumab sia escreto nel latte materno o assorbito per via sistemica dopo ingestione.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di vedolizumab nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Poiché gli anticorpi materni (IgG) sono escreti nel latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Entyvio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di vedolizumab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati formalmente valutati in studi sull'animale (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Entyvio può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, poiché un piccolo numero di pazienti ha riferito capogiri.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Vedolizumab è stato studiato in tre studi clinici controllati con placebo, condotti in pazienti con colite ulcerosa (studio GEMINI I) o malattia di Crohn (studi GEMINI II e III). In due studi controllati (GEMINI I e II) che hanno coinvolto 1.434 pazienti trattati con vedolizumab 300 mg alla Settimana 0, Settimana 2 e successivamente ogni otto settimane o ogni quattro settimane per un periodo fino a 52 settimane, e 297 pazienti trattati con placebo per un periodo fino a 52 settimane, eventi avversi sono stati riferiti nell'84% dei pazienti trattati con vedolizumab e nel 78% dei pazienti trattati con placebo. Nell'arco di 52 settimane, il 19% dei pazienti trattati con vedolizumab ha manifestato eventi avversi gravi rispetto al 13% dei pazienti trattati con placebo. Tassi analoghi di eventi avversi sono stati osservati nei gruppi trattati ogni otto e ogni quattro settimane negli studi clinici di fase III. La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi è stata del 9% nei gruppi trattati con vedolizumab e del 10% in quelli trattati con placebo. Secondo i dati accorpati degli studi GEMINI I e II, le reazioni avverse che si sono manifestate in  $\geq 5\%$  dei pazienti sono state nausea, rinofaringite, infezione delle prime vie respiratorie, artralgia, piressia, affaticamento, cefalea, tosse. Reazioni correlate all'infusione sono state osservate nel 4% dei pazienti trattati con vedolizumab.

Nello studio di induzione controllato con placebo di durata inferiore (10 settimane) GEMINI III, le tipologie di eventi avversi riferiti sono state simili, ma la loro frequenza è stata inferiore rispetto agli studi più lunghi, della durata di 52 settimane.

Ulteriori 279 pazienti sono stati trattati con vedolizumab alla Settimana 0 e alla Settimana 2 e quindi con placebo fino a 52 settimane. Di questi pazienti, l'84% ha manifestato eventi avversi e il 15% ha manifestato eventi avversi gravi.

I pazienti (n = 1.822) precedentemente arruolati negli studi di fase II o III su vedolizumab sono stati ritenuti idonei a essere arruolati in uno studio in aperto in corso e hanno ricevuto vedolizumab 300 mg ogni quattro settimane.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nel seguente elenco si basano su studi clinici e sono suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi le reazioni avverse sono elencate per frequenza in base alle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione(i) avversa(e)</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Rinofaringite
	Comune	Bronchite, gastroenterite, infezione delle prime vie respiratorie, influenza, sinusite, faringite
	Non comune	Infezione delle vie respiratorie, candidosi vulvovaginale, candidosi orale
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo, congestione nasale, tosse
Patologie gastrointestinali	Comune	Ascesso anale, ragadi anali, nausea, dispepsia, stipsi, distensione addominale, flatulenza, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, prurito, eczema, eritema, sudori notturni, acne
	Non comune	Follicolite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Comune	Spasmi muscolari, mal di schiena, debolezza muscolare, affaticamento
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia
	Non comune	Reazione nel punto di infusione (che include dolore alla sede di infusione e irritazione alla sede di infusione), reazione all'infusione, brividi, sensazione di freddo

Descrizione di reazioni avverse selezionateReazioni correlate all'infusione

Negli studi controllati GEMINI I e II il 4% dei pazienti trattati con vedolizumab e il 3% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato un evento avverso definito dallo sperimentatore come "reazione correlata all'infusione" (IRR) (vedere paragrafo 4.4). Nessuno singolo Preferred Term, riferito come IRR, è stato riscontrato a un tasso superiore all'1%. La maggior parte delle IRR ha avuto un'intensità lieve o moderata e meno dell'1% ha portato all'interruzione del trattamento in studio. Le IRR osservate generalmente si sono risolte con un intervento minimo o senza alcun intervento dopo l'infusione. La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione si è manifestata nelle prime 2 ore. Dei pazienti che hanno manifestato tali reazioni, quelli trattati con vedolizumab hanno fatto osservare un numero superiore di esse nelle prime due ore rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle reazioni correlate all'infusione è stata non grave e si è verificata durante l'infusione o nella prima ora dopo il completamento dell'infusione.

Un evento avverso grave catalogato come IRR è stato riferito in un paziente con malattia di Crohn durante la seconda infusione (i sintomi riferiti sono stati dispnea, broncospasmo, orticaria, vampate, rash e aumento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca) ed è stato gestito con esito positivo mediante l'interruzione dell'infusione e il trattamento con antistaminici e idrocortisone endovenoso. Nei pazienti trattati con vedolizumab alle Settimane 0 e 2 e successivamente con placebo non è stato



osservato alcun aumento del tasso di IRR durante la ripresa del trattamento con vedolizumab dopo la perdita della risposta.

### Infezioni

Negli studi controllati GEMINI I e II, il tasso di infezioni è stato di 0,85 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,70 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Le infezioni consistevano principalmente in rinofaringite, infezione delle prime vie respiratorie, sinusite e infezioni delle vie urinarie. La maggior parte dei pazienti ha proseguito la terapia con vedolizumab dopo la risoluzione dell'infezione.

Negli studi controllati GEMINI I e II, il tasso di infezioni gravi è stato di 0,07 per anno-paziente nei soggetti trattati con vedolizumab e di 0,06 per anno-paziente nei soggetti trattati con placebo. Non è stato osservato un significativo incremento del tasso di infezioni gravi nel tempo.

Negli studi controllati e in aperto condotti in adulti trattati con vedolizumab sono state riferite infezioni gravi, tra cui tubercolosi, sepsi (talora fatale), sepsi da salmonella, meningite da listeria e colite da citomegalovirus.

### Immunogenicità

Negli studi controllati GEMINI I e II, vedolizumab ha mostrato un tasso di immunogenicità del 4% (56 dei 1.434 pazienti che avevano ricevuto il trattamento continuativo con vedolizumab sono risultati positivi agli anticorpi anti-vedolizumab in un momento qualsiasi del trattamento). In nove dei 56 pazienti tale positività agli anticorpi è persistita (positività agli anticorpi anti-vedolizumab a due o più visite dello studio) e 33 pazienti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-vedolizumab.

La frequenza di rilevazione di anticorpi anti-vedolizumab nei pazienti 16 settimane dopo l'ultima dose di vedolizumab (circa cinque emivite dopo l'ultima dose) è stata del 10% circa negli studi GEMINI I e II.

Negli studi controllati GEMINI I e II, il 5% (3 su 61) dei pazienti che hanno manifestato un evento avverso ritenuto dallo sperimentatore una IRR è risultato persistentemente positivo agli anticorpi anti-vedolizumab.

Complessivamente non è emersa una correlazione evidente tra sviluppo di anticorpi anti-vedolizumab e risposta clinica o eventi avversi. Tuttavia, il numero di pazienti che ha sviluppato anticorpi anti-vedolizumab è stato troppo limitato per formulare una valutazione definitiva.

### Neoplasie

Nel complesso, i risultati del programma di studi clinici condotti finora non suggeriscono un aumento del rischio di neoplasie associato al trattamento con vedolizumab; il numero di neoplasie è stato tuttavia esiguo e l'esposizione a lungo termine è stata limitata. Sono in corso valutazioni di sicurezza a lungo termine.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 10 mg/kg (circa 2,5 volte la dose raccomandata). Non è stata osservata nessuna tossicità dose-limitante negli studi clinici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi; codice ATC: L04AA33

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Vedolizumab è un immunosoppressore biologico con selettività per l'intestino. È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico all'integrina  $\alpha_4\beta_7$ , che è espressa in modo preferenziale sui linfociti gut-homing T helper. Legandosi ad  $\alpha_4\beta_7$  su alcuni linfociti, vedolizumab inibisce l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale (MAdCAM-1, *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*), ma non alla molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). MAdCAM-1 è espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino e riveste un ruolo fondamentale nel meccanismo di homing dei linfociti T nei tessuti del tratto gastrointestinale. Vedolizumab non si lega né inibisce le integrine  $\alpha_4\beta_1$  e  $\alpha_E\beta_7$ .

L'integrina  $\alpha_4\beta_7$  è espressa su un discreto sottogruppo di linfociti T helper della memoria, che di preferenza migrano nel tratto gastrointestinale (GI) provocando l'infiammazione caratteristica della colite ulcerosa e della malattia di Crohn, entrambe patologie infiammatorie croniche immuno-mediate del tratto GI. Vedolizumab riduce l'infiammazione gastrointestinale nei pazienti con colite ulcerosa. Inibendo l'interazione di  $\alpha_4\beta_7$  con MAdCAM-1 mediante vedolizumab si previene la tras migrazione dei linfociti T helper della memoria gut-homing attraverso l'endotelio vascolare fino nel tessuto parenchimale nei primati non umani e si induce un aumento di 3 volte reversibile di queste cellule nel sangue periferico. Il precursore murino di vedolizumab ha ridotto l'infiammazione gastrointestinale nel tamarino edipo con colite, un modello di colite ulcerosa.

In soggetti sani, pazienti con colite ulcerosa o pazienti con malattia di Crohn, vedolizumab non aumenta i neutrofili, basofili, eosinofili, linfociti B helper e linfociti T citotossici, linfociti T helper della memoria totali, monociti o cellule natural killer nel sangue periferico e non fa osservare leucocitosi.

Vedolizumab non ha influito sulla sorveglianza immunitaria né sull'infiammazione del sistema nervoso centrale nell'encefalomielite autoimmune sperimentale in primati non umani, un modello di sclerosi multipla. Vedolizumab non ha influito sulle risposte immunitarie all'esposizione antigenica nel derma e nei muscoli (vedere paragrafo 4.4). Vedolizumab ha invece inibito la risposta immunitaria a un'esposizione antigenica gastrointestinale in volontari umani sani (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti sull'uso di vedolizumab a dosi comprese tra 2 e 10 mg/kg, è stata osservata una saturazione > 95% dei recettori  $\alpha_4\beta_7$  presenti su sottogruppi di linfociti circolanti coinvolti nella sorveglianza immunitaria intestinale.

Vedolizumab non ha influenzato il traffico di  $CD4^+$  e  $CD8^+$  verso l'SNC, come dimostrato dall'assenza di una variazione del rapporto  $CD4^+/CD8^+$  nel liquido cerebrospinale prima e dopo la somministrazione di vedolizumab in volontari umani sani. Questi dati, che non hanno mostrato effetti sulla sorveglianza immunitaria dell'SNC, sono in linea con le indagini condotte in primati non umani.

#### Efficacia clinica

##### Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di vedolizumab nel trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa grave da moderata a grave (punteggio Mayo compreso tra 6 e 12, con sub-punteggio endoscopico  $\geq 2$ ) sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato

endpoint di efficacia alla Settimana 6 e alla Settimana 52 (GEMINI I). I pazienti arruolati non avevano risposto ad almeno una terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi, immunomodulatori e/o l'antagonista del TNF $\alpha$  infliximab (inclusi soggetti non responder primari). Era consentita la somministrazione concomitante di dosi stabilizzate di aminosalicilati, corticosteroidi e/o immunomodulatori orali.

Per la valutazione degli endpoint alla Settimana 6, 374 pazienti sono stati randomizzati in modalità di doppio cieco (3:2) a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo alla Settimana 0 e alla Settimana 2. L'endpoint primario è stata la percentuale di pazienti con una risposta clinica (definita come riduzione del punteggio Mayo totale pari a  $\geq 3$  punti e al  $\geq 30\%$  dal basale, associata a una riduzione del sub-punteggio relativo all'emorragia rettale pari a  $\geq 1$  punto oppure un sub-punteggio totale relativo all'emorragia rettale di  $\leq 1$  punto) alla Settimana 6. La tabella 2 illustra i risultati relativi agli endpoint primari e secondari valutati.

**Tabella 2. Risultati di efficacia alla Settimana 6 dello studio GEMINI I**

Endpoint	Placebo N = 149	Vedolizumab N = 225
Risposta clinica	26%	47%*
Remissione clinica <sup>§</sup>	5%	17% <sup>†</sup>
Cicatizzazione delle mucose <sup>¶</sup>	25%	41% <sup>‡</sup>

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p  $\leq$  0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Remissione clinica: punteggio Mayo completo  $\leq$  2 punti e nessun singolo sub-punteggio > 1 punto

<sup>¶</sup>Cicatizzazione delle mucose: sub-punteggio endoscopico Mayo  $\leq$  1 punto

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

Nello studio GEMINI I, due coorti di pazienti hanno ricevuto vedolizumab alla Settimana 0 e alla Settimana 2: nella coorte 1 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella coorte 2 i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla Settimana 52, 373 pazienti dalla coorte 1 e 2 che erano stati trattati con vedolizumab e avevano conseguito una risposta clinica alla Settimana 6 sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere uno dei seguenti regimi, iniziando dalla Settimana 6: vedolizumab 300 mg ogni otto settimane, vedolizumab 300 mg ogni quattro settimane, oppure placebo ogni quattro settimane. Cominciando dalla Settimana 6, i pazienti che avevano conseguito una risposta clinica e stavano ricevendo corticosteroidi, dovevano iniziare un regime di riduzione del dosaggio di corticosteroidi. La proporzione di pazienti in remissione clinica alla Settimana 52 ha rappresentato l'endpoint primario. La tabella 3 illustra i risultati relativi agli endpoint primari e secondari valutati.

**Tabella 3. Risultati di efficacia alla Settimana 52 dello studio GEMINI I**

Endpoint	Placebo N = 126*	Vedolizumab	
		Ogni 8 settimane N = 122	Vedolizumab Ogni 4 settimane N = 125
Remissione clinica	16%	42% <sup>†</sup>	45% <sup>†</sup>
Risposta clinica duratura <sup>†</sup>	24%	57% <sup>†</sup>	52% <sup>†</sup>
Cicatizzazione delle mucose	20%	52% <sup>†</sup>	56% <sup>†</sup>
Remissione clinica duratura <sup>#</sup>	9%	20% <sup>§</sup>	24% <sup>‡</sup>
Remissione clinica senza corticosteroidi <sup>†</sup>	14%	31% <sup>§</sup>	45% <sup>†</sup>

\*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla Settimana 0 e alla Settimana 2 e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla Settimana 6 alla Settimana 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>†</sup>Risposta clinica duratura: Risposta clinica alle Settimane 6 e 52

<sup>#</sup>Remissione clinica duratura: Remissione clinica alle Settimane 6 e 52

<sup>†</sup>Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla Settimana 6 e si trovavano in remissione clinica alla Settimana 52. Il numero di pazienti era n = 72 per il placebo, n = 70 per vedolizumab ogni otto settimane e n = 73 per vedolizumab ogni quattro settimane

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Circa un terzo dei pazienti non aveva risposto a una precedente terapia con un antagonista del TNF $\alpha$ . Tra questi pazienti, il 37% di quelli in terapia con vedolizumab ogni otto settimane, il 35% di quelli in terapia con vedolizumab ogni quattro settimane e il 5% di quelli in terapia con placebo ha conseguito una remissione clinica alla Settimana 52. Miglioramenti nella risposta clinica duratura (47%, 43% e 16%), cicatrizzazione delle mucose (42%, 48%, 8%), remissione clinica duratura (21%, 13%, 3%) e remissione in assenza di corticosteroidi (23%, 32%, 4%) sono stati osservati nella popolazione di pazienti che non avevano risposto a una precedente terapia con un antagonista di TNF $\alpha$  e trattati rispettivamente con vedolizumab ogni otto settimane, vedolizumab ogni quattro settimane e placebo.

I pazienti che non hanno fatto osservare una risposta alla Settimana 6 sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni quattro settimane. Una risposta clinica basata sui punteggi Mayo parziali è stata conseguita alla Settimana 10 e alla Settimana 14 da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente 32% e 39%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 15% e 21%).

I pazienti che hanno perso la risposta a vedolizumab durante la terapia ogni otto settimane hanno potuto partecipare ad uno studio di estensione in aperto e ricevere vedolizumab ogni quattro settimane. In questi pazienti una remissione clinica è stata conseguita nel 25% dei soggetti alla Settimana 28 e alla Settimana 52.

I pazienti che hanno conseguito una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle Settimane 0 e 2 e che sono stati randomizzati a ricevere placebo (per 6-52 settimane) e hanno perso la risposta alla terapia hanno potuto partecipare allo studio di estensione in aperto e ricevere vedolizumab ogni quattro settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 45% dei soggetti entro 28 settimane e nel 36% entro 52 settimane.

In questo studio di estensione in aperto, i benefici del trattamento con vedolizumab valutati in base a punteggio Mayo parziale, remissione clinica e risposta clinica sono risultati osservabili per un periodo fino a 124 settimane.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQOL, *Health-Related Quality Of Life*) è stata valutata mediante il questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* IBDQ), uno strumento specifico per questo tipo di malattie, e i questionari SF-36 e EQ-5D, che sono strumenti di valutazione di carattere generale. Le analisi esplorative hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi associati a vedolizumab in entrambi i gruppi; i miglioramenti sono risultati significativamente superiori rispetto al gruppo placebo alla Settimana 6 e alla Settimana 52 nei punteggi della scala analogica visiva EQ-5D ed EQ-5D VAS, in tutte le sottoscale del questionario IBDQ relative a sintomi intestinali, funzionalità sistemica, funzionalità emotiva e funzionalità sociale e in tutte le sottoscale del questionario SF-36, incluse le componenti mentale e fisica (PCS e MCS).

## Malattia di Crohn

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

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

Lo studio GEMINI II ha incluso due coorti di pazienti che hanno ricevuto vedolizumab alle Settimane 0 e 2: nella Coorte 1 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere vedolizumab 300 mg o placebo in doppio cieco, e nella Coorte 2 i pazienti sono stati trattati con vedolizumab 300 mg in aperto. Per valutare l'efficacia alla Settimana 52, 461 pazienti dalle Coorti 1 e 2 che erano stati trattati con vedolizumab e avevano conseguito una risposta clinica (definita come riduzione  $\geq$  70 punti del punteggio CDAI dal basale) alla Settimana 6 sono stati randomizzati in doppio cieco (1:1:1) a ricevere uno dei seguenti trattamenti, iniziando dalla Settimana 6: vedolizumab 300 mg ogni otto settimane, vedolizumab 300 mg ogni quattro settimane, oppure placebo ogni quattro settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica alla Settimana 6 dovevano iniziare una riduzione del dosaggio di corticosteroidi. La percentuale di pazienti in remissione clinica alla Settimana 52 ha rappresentato l'endpoint primario (vedere tabella 5).

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

**Tabella 4. Risultati di efficacia degli studi GEMINI II e III alla Settimana 6 e alla Settimana 10**

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

\*p < 0,05

<sup>†</sup>Non statisticamente significativo.

<sup>‡</sup>Endpoint secondario da ritenersi esplorativo, mediante una procedura di analisi statistica predefinita

<sup>§</sup>Non statisticamente significativo, gli altri endpoint non sono stati pertanto sottoposti ad analisi statistiche

<sup>¶</sup>n = 157 per placebo e n = 158 per vedolizumab

<sup>#</sup>Remissione clinica sostenuta: remissione clinica alle Settimane 6 e 10

<sup>^</sup>Endpoint esplorativo

**Tabella 5. Risultati di efficacia dello studio GEMINI II alla Settimana 52**

	Placebo N = 153*	Vedolizumab Ogni 8 settimane N = 154	Vedolizumab Ogni 4 settimane N = 154
Remissione clinica	22%	39% <sup>†</sup>	36% <sup>‡</sup>
Risposta clinica incrementata	30%	44% <sup>‡</sup>	45% <sup>‡</sup>
Remissione clinica senza corticosteroidi <sup>§</sup>	16%	32% <sup>‡</sup>	29% <sup>‡</sup>
Remissione clinica duratura <sup>¶</sup>	14%	21%	16%

\*Il gruppo placebo include i soggetti che avevano ricevuto vedolizumab alla Settimana 0 e alla Settimana 2 e che sono stati randomizzati a ricevere placebo dalla Settimana 6 alla Settimana 52.

<sup>†</sup> p < 0,001

<sup>‡</sup> p < 0,05

<sup>§</sup>Remissione clinica senza corticosteroidi: Pazienti in terapia con corticosteroidi orali al basale che avevano interrotto l'assunzione di corticosteroidi alla Settimana 6 e si trovavano in remissione clinica alla Settimana 52. Il numero di pazienti era n = 82 per il placebo, n = 82 per vedolizumab ogni otto settimane e n = 80 per vedolizumab ogni quattro settimane

<sup>¶</sup>Remissione clinica duratura: Remissione clinica ≥ 80% delle visite dello studio, inclusa la visita finale (Settimana 52)

Le analisi esplorative hanno valutato gli effetti della terapia concomitante con corticosteroidi e immunomodulatori sull'induzione della remissione con vedolizumab. La terapia in combinazione, soprattutto con corticosteroidi è risultata più efficace nell'induzione della remissione nella malattia di Crohn rispetto al solo vedolizumab o alla terapia concomitante con immunomodulatori, che hanno dimostrato una differenza del tasso di remissione inferiore rispetto al placebo. Il tasso di remissione clinica rilevato nello studio GEMINI II alla Settimana 6 è risultato del 10% (differenza rispetto al placebo: 2%, IC 95%: -6, 10) nella somministrazione senza corticosteroidi, rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 14%, IC 95%: -1, 29) nella somministrazione con corticosteroidi concomitanti. Nello studio GEMINI III alle Settimane 6 e 10 i tassi di remissione clinica sono risultati rispettivamente del 18% (differenza rispetto al placebo: 3%, IC 95%: -7, 13) e del 22% (differenza rispetto al placebo: 8%, IC 95%: -3, 19) nella somministrazione senza corticosteroidi rispetto al 20% (differenza rispetto al placebo: 11%, IC 95%: 2, 20) e al 35% (differenza rispetto al placebo: 23%, IC 95%: 12,33) rispettivamente nella somministrazione con corticosteroidi concomitanti. Questi effetti sono stati osservati a prescindere dalla somministrazione concomitante di immunomodulatori.

Le analisi esplorative forniscono ulteriori dati sulle principali sottopopolazioni studiate. Nello studio GEMINI II, la metà circa dei pazienti non aveva risposto a una precedente terapia con antagonista del TNF $\alpha$ . Tra questi pazienti, il 28% di quelli in terapia con vedolizumab ogni otto settimane, il 27% di quelli in terapia con vedolizumab ogni quattro settimane e il 13% di quelli in terapia con placebo ha conseguito una remissione clinica alla Settimana 52. Un aumento della risposta clinica è stato conseguito rispettivamente nel 29%, 38% e 21% e una remissione clinica senza corticosteroidi è stata conseguita rispettivamente nel 24%, 16% e 0%.

I pazienti che non avevano fatto osservare una risposta alla Settimana 6 nello studio GEMINI II sono rimasti nello studio e hanno ricevuto vedolizumab ogni quattro settimane. Un aumento della risposta clinica è stato osservato alla Settimana 10 e alla Settimana 14 da un numero maggiore di pazienti trattati con vedolizumab (rispettivamente 16% e 22%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 7% e 12%). A questi tempi di valutazione, non sono emerse differenze clinicamente significative in termini di remissione clinica tra i gruppi di trattamento. Le analisi della remissione clinica alla Settimana 52 in pazienti che erano risultati non responder alla Settimana 6, ma che hanno conseguito una risposta alla Settimana 10 o alla Settimana 14 indicano che i pazienti con malattia di Crohn non responder potrebbero trarre beneficio da una dose di vedolizumab alla Settimana 10.

I pazienti che hanno perso la risposta a vedolizumab durante la terapia ogni otto settimane nello studio GEMINI II hanno potuto partecipare ad uno studio di estensione in aperto e hanno ricevuto

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

I pazienti che hanno conseguito una risposta clinica dopo aver ricevuto vedolizumab alle Settimane 0 e 2 e che sono stati randomizzati a ricevere placebo (per 6-52 settimane) e hanno perso la risposta alla terapia hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e ricevuto vedolizumab ogni quattro settimane. In questi pazienti, la remissione clinica è stata conseguita nel 46% dei soggetti entro 28 settimane e nel 41% entro 52 settimane.

In questo studio di estensione in aperto, la remissione clinica e la risposta clinica sono state osservate nei pazienti fino a 124 settimane.

Le analisi esplorative hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nei gruppi trattati con vedolizumab ogni quattro settimane e ogni otto settimane nello studio GEMINI II e i miglioramenti sono stati significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo dal basale alla Settimana 52 nei punteggi della scala analogica visiva di EQ-5D ed EQ-5D VAS, nel punteggio IBDQ totale e nelle sottoscale del questionario IBDQ relative ai sintomi intestinali e alla funzionalità sistemica.

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di vedolizumab a dose singola e a dosi ripetute è stata studiata in soggetti sani e in pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn attiva da moderata a grave.

Nei pazienti trattati con 300 mg di vedolizumab mediante infusione endovenosa da 30 minuti alle Settimane 0 e 2, le concentrazioni sieriche minime medie alla Settimana 6 sono state pari a 27,9 mcg/ml (SD ± 15,51) nella colite ulcerosa e pari a 26,8 mcg/ml (SD ± 17,45) nella malattia di Crohn. A partire dalla Settimana 6 i pazienti hanno ricevuto 300 mg di vedolizumab ogni otto o quattro settimane. Nei pazienti con colite ulcerosa, le concentrazioni sieriche minime medie in stato stazionario sono state pari rispettivamente a 11,2 mcg/ml (SD ± 7,24) e a 38,3 mcg/ml (SD ± 24,43). Nei pazienti con malattia di Crohn, le concentrazioni sieriche minime in stato stazionario sono state pari rispettivamente a 13,0 mcg/ml (SD ± 9,08) e a 34,8 mcg/ml (SD ± 22,55).

### Distribuzione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che il volume di distribuzione di vedolizumab è di circa 5 litri. Il legame di vedolizumab con le proteine plasmatiche non è stato valutato.

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale terapeutico e non si prevede che si leghi alle proteine plasmatiche.

Vedolizumab non attraversa la barriera ematoencefalica dopo somministrazione endovenosa.

Vedolizumab 450 mg somministrato per via endovenosa non è stato rilevato nel liquido cerebrospinale di soggetti sani.

### Eliminazione

Le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che vedolizumab ha una clearance corporea totale di circa 0,157 L/die e un'emivita sierica di 25 giorni. L'esatta via di eliminazione di vedolizumab non è nota. Le analisi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che se da un lato bassi livelli di albumina, peso corporeo elevato, precedente trattamento con farmaci anti-TNF e presenza di anticorpi anti vedolizumab potrebbero aumentare la clearance di vedolizumab, la portata dell'effetto di questi fattori non è ritenuta clinicamente rilevante.



## Linearità

A concentrazioni sieriche superiori a 1 mcg/ml vedolizumab ha fatto osservare una farmacocinetica lineare.

## Popolazioni speciali

Dalle analisi di farmacocinetica di popolazione è emerso che l'età non influisce sulla clearance di vedolizumab in pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn. Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti di un'insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di vedolizumab.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sull'animale con vedolizumab per valutarne il potenziale cancerogeno poiché non esistono modelli farmacologicamente responsivi agli anticorpi monoclonali. Nelle specie farmacologicamente responsive (scimmie cynomolgus) non sono emerse evidenze di iperplasia cellulare o immunomodulazione sistemica che potrebbero essere potenzialmente associate a oncogenesi in studi tossicologici della durata di 13 e 26 settimane. Inoltre, non sono stati rilevati effetti di vedolizumab sul tasso di proliferazione, né sulla citotossicità di una linea di cellule tumorali umane esprimenti l'integrina  $\alpha_4\beta_7$  *in vitro*.

Non sono stati eseguiti specifici studi sulla fertilità negli animali con vedolizumab. Non è possibile trarre conclusioni definitive a carico degli organi riproduttivi maschili dallo studio di tossicità a dosi ripetute condotto in scimmie cynomolgus, ma in considerazione dell'assenza di un legame di vedolizumab con il tessuto riproduttivo maschile nelle scimmie e nell'uomo, e della fertilità maschile conservata rilevata nei topi privati dell'integrina  $\beta_7$ , non si attende un effetto di vedolizumab sulla fertilità maschile.

La somministrazione di vedolizumab a scimmie cynomolgus gravide durante la maggior parte del periodo gestazionale non ha fatto emergere evidenze di effetti di tipo teratogeno, né sullo sviluppo prenatale o postnatale in neonati fino a 6 mesi di età. Bassi livelli (< 300 mcg/L) di vedolizumab sono stati rilevati il Giorno 28 post-parto nel latte di 3 delle 11 scimmie cynomolgus trattate con 100 mg/kg di vedolizumab ogni 2 settimane e non è stato rilevato vedolizumab negli animali trattati con 10 mg/kg. Non è noto se vedolizumab sia escreto nel latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-istidina  
L-istidina monocloridrato  
L-arginina cloridrato  
Saccarosio  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso per 12 ore a 20°C - 25°C e per 24 ore a 2°C - 8°C della soluzione ricostituita e diluita. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Non congelare la soluzione ricostituita o diluita. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore totali. L'attesa di 24 ore può includere fino a 12 ore a 20°C - 25°C; ulteriore tempo di attesa deve essere a una temperatura di 2°C - 8°C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconcino di vetro di tipo 1 (20 ml), dotato di tappo in gomma e ghiera in alluminio protetta da un cappuccio in plastica.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### Istruzioni per la ricostituzione e l'infusione

Entyvio deve stare a temperatura ambiente (20°C -25°C) durante la ricostituzione.

1. Utilizzare una tecnica asettica per preparare Entyvio soluzione per infusione endovenosa. Togliere il cappuccio flip-off dal flaconcino e pulire con un tamponcino imbevuto di alcol. Ricostituire vedolizumab con 4,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili sterile, utilizzando una siringa con un ago calibro 21-25.
2. Inserire l'ago nel flaconcino attraverso il centro del tappo e dirigere il flusso del liquido verso la parete del flaconcino per evitare un'eccessiva formazione di schiuma.
3. Far ruotare delicatamente il flaconcino per almeno 15 secondi. Non agitare in modo vigoroso né capovolgere.
4. Lasciare riposare il flaconcino per 20 minuti, per consentire la ricostituzione e lo smaltimento dell'eventuale schiuma; in questo intervallo il flaconcino può essere fatto roteare e ispezionato per verificare la dissoluzione. Se la dissoluzione non risulta completa dopo 20 minuti, lasciarla proseguire per altri 10 minuti.
5. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della somministrazione per escludere la presenza di sostanza particellata e segni di alterazione di colore. La soluzione deve apparire trasparente o opalescente, da incolore a giallina e priva di particolato visibile. Se la soluzione ricostituita ha un colore inusuale o contiene particolato non deve essere somministrata.
6. Prima di prelevare la soluzione ricostituita dal flaconcino, capovolgere delicatamente il flaconcino 3 volte.
7. Prelevare 5 ml (300 mg) di Entyvio ricostituito utilizzando una siringa con ago di calibro 21-25.
8. Aggiungere i 5 ml (300 mg) di Entyvio ricostituito a 250 ml di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% e miscelare delicatamente la sacca per infusione (non devono essere prelevati 5 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% dalla sacca per infusione prima dell'aggiunta di Entyvio). Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione preparata o al set per infusione endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione nell'arco di 30 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Entyvio non contiene conservanti. Una volta ricostituita, la soluzione per infusione deve essere utilizzata il prima possibile. Se fosse però necessario, la soluzione per infusione può essere conservata per un massimo di 24 ore: queste 24 ore di attesa possono includere fino a 12 ore a 20°C-25°C; un'eventuale attesa ulteriore deve avvenire a 2°C-8°C. Non congelare. Non conservare parti non utilizzate della soluzione per infusione per un successivo riutilizzo.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/923/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AbbVie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester, MA  
01605-4314  
Stati Uniti d'America

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Italia S.p.A.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Vedolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.  
Dopo la ricostituzione, ogni ml contiene 60 mg di vedolizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, polisorbato 80

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/923/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Vedolizumab  
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

300 mg

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Entyvio 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Vedolizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà anche una scheda di allerta del paziente che dovrà portare sempre con sé.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Entyvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Entyvio
3. Come verrà somministrato Entyvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Entyvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Entyvio e a cosa serve**

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

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

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

#### **Colite ulcerosa**

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

#### **Malattia di Crohn**

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

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Entyvio**

##### **Non le deve essere somministrato Entyvio se:**

- È allergico a vedolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Ha avuto un'infezione grave, ad esempio tubercolosi, avvelenamento del sangue, grave gastroenterite, infezione del sistema nervoso

### **Avvertenze e precauzioni**

Quando riceve questo medicinale per la prima volta e durante il ciclo di terapia, anche tra una dose e l'altra, **informi immediatamente il medico o l'infermiere** se:

- manifesta visione offuscata, perdita della vista o visione doppia, difficoltà a parlare, debolezza a un braccio o una gamba, alterazione del modo di camminare o problemi di equilibrio, intorpidimento persistente, riduzione o perdita della sensibilità, perdita di memoria o stato confusionale. Questi potrebbero essere tutti sintomi di una **malattia del cervello grave e potenzialmente letale** chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (**PML**, dall'inglese *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).
- sviluppa un'**infezione**, o ritiene di avere un'infezione, se manifesta brividi, tremori, tosse persistente o febbre alta. Alcune infezioni possono divenire gravi e anche potenzialmente letali se non trattate.
- Manifesta segni di **una reazione allergica o di un'altra reazione all'infusione**, come respiro ansimante, difficoltà di respirazione, orticaria, prurito, gonfiore o capogiri. Questi sintomi potrebbero manifestarsi durante o dopo l'infusione. Per informazioni più dettagliate, vedere la sezione relativa alle reazioni all'infusione e reazioni allergiche al paragrafo 4.
- sta per sottoporsi a una **vaccinazione** o si è recentemente sottoposto a una vaccinazione. Entyvio può influire sulla sua risposta alla vaccinazione.
- ha un tumore, informi il medico. Il medico stabilirà se può comunque ricevere Entyvio.
- non si sente meglio, poiché in pazienti che presentano una malattia di Crohn molto attiva l'azione di vedolizumab potrebbe richiedere fino a 14 settimane per manifestarsi.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Entyvio non è raccomandato in bambini o adolescenti (sotto i 18 anni di età) in considerazione della mancanza di dati sull'uso di questo medicinale in questa fascia d'età.

### **Altri medicinali ed Entyvio**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Entyvio non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali biologici che sopprimono il sistema immunitario, poiché gli effetti di questa combinazione non sono noti.

Se ha già assunto in precedenza natalizumab (un medicinale utilizzato per trattare la sclerosi multipla) o rituximab (un medicinale utilizzato per trattare alcuni tipi di tumore e l'artrite reumatoide), informi il medico, che stabilirà se lei può comunque ricevere Entyvio.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con Entyvio.

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

Se è una donna in età fertile, è consigliato evitare una gravidanza durante l'uso di Entyvio. Dovrà utilizzare un adeguato metodo di contraccezione durante il trattamento e per almeno 4,5 mesi dopo l'ultimo trattamento.

Informi il medico se sta allattando al seno o se intende farlo. Non è noto se Entyvio passi nel latte materno e quali effetti potrebbe avere sul bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale può alterare lievemente la capacità di guidare o di usare strumenti o macchinari. Un piccolo numero di pazienti ha avuto capogiri dopo la somministrazione di Entyvio. Se ciò accadesse, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

### **3. Come verrà somministrato Entyvio**

- L'infusione le sarà somministrata da un medico o un infermiere presso un ospedale o una clinica, mediante una fleboclisi nella vena di un braccio (infusione endovenosa) nell'arco di 30 minuti.
- Per le prime 2 infusioni il medico o l'infermiere la monitoreranno attentamente durante l'infusione e per circa 2 ore dopo averla completata. Per tutte le infusioni successive (dopo le prime due), sarà monitorato durante l'infusione e per circa 1 ora dopo averla completata.

### **Dose e frequenza**

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

La dose raccomandata è 300 mg di Entyvio somministrati nel modo seguente (vedere la tabella che segue):

Numero del trattamento (infusione)	Momento del trattamento (infusione)
Trattamento 1	0 settimane
Trattamento 2	2 settimane dopo il trattamento 1
Trattamento 3	6 settimane dopo il trattamento 1
Ulteriori trattamenti	Ogni 8 settimane

Il medico potrebbe decidere di modificare questo schema di trattamento in funzione dell'efficacia che avrà Entyvio su di lei.

### **Se dimentica o salta la somministrazione di Entyvio**

Se dimentica o salta un appuntamento per la somministrazione dell'infusione, fissi un altro appuntamento il prima possibile.

### **Se interrompe il trattamento con Entyvio**

Non deve interrompere il trattamento con Entyvio senza prima consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

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

- respiro ansimante o difficoltà di respirazione
- orticaria
- prurito della pelle
- gonfiore
- battito cardiaco accelerato

- sensazione di malessere dolore alla sede di infusione
- arrossamento della pelle
- brividi o tremori
- febbre alta o eruzione cutanea

Di seguito sono elencati altri effetti indesiderati che potrebbe manifestare durante l'assunzione di Entyvio. Informi il medico **il prima possibile** se nota uno dei seguenti sintomi:

**Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):**

- raffreddore
- dolore articolare
- mal di testa

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):**

- febbre
- infezione polmonare
- stanchezza
- tosse
- influenza
- mal di schiena
- mal di gola
- sinusite
- prurito
- eruzione cutanea e arrossamento
- crampi muscolari
- debolezza muscolare
- infezione alla gola
- gastroenterite
- infezione anale
- ragadi anali
- feci dure
- stomaco gonfio
- gas intestinali
- pressione sanguigna elevata
- pizzicore o formicolio
- bruciori gastrici
- emorroidi
- naso chiuso
- eczema
- sudorazione notturna
- acne (foruncoli)

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):**

- arrossamento e sensibilità dolorifica dei follicoli piliferi
- infezione da lievito alla gola e alla bocca
- infezione vaginale

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.



## 5. Come conservare Entyvio

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Entyvio generalmente viene somministrato in ospedale o in clinica e i pazienti non devono conservare o manipolare Entyvio.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Entyvio è esclusivamente monouso.

**Flaconcino non aperto:** Conservare in frigorifero (2 °C-8°C). Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**Soluzione ricostituita/diluita:** Usare immediatamente. Qualora ciò non fosse possibile, la soluzione può essere conservata fino a 12 ore a temperatura ambiente non superiore ai 25°C o fino a 24 ore in frigorifero (2°C-8°C) o per 12 ore a temperatura ambiente e poi per 12 ore in frigorifero. Non congelare.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o alterazione del colore prima della somministrazione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Entyvio

Il **principio attivo** è vedolizumab. Ciascun flaconcino contiene 300 mg di vedolizumab.

Gli **altri componenti** sono L-istidina, L-istidina monocloridrato, L-arginina cloridrato, saccarosio e polisorbato 80.

### Descrizione dell'aspetto di Entyvio e contenuto della confezione

Entyvio è una polvere per concentrato per soluzione per infusione di colore da bianco a biancastro, fornita in flaconcini di vetro con tappo in gomma e cappuccio in plastica.

Ogni confezione di Entyvio contiene un singolo flaconcino.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

### Produttore

Takeda Italia S.p.A.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)**България**

Такеда България

Тел.: +359 2 958 27 36

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 234722722

**Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

**Deutschland**

Takeda GmbH

Tel.: +49 (0) 800 825 3325

[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)**Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel.: +372 6177 669

[info@takeda.ee](mailto:info@takeda.ee)**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6729570

[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel.: +34 917 14 99 00

[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)**France**

Takeda France

Tel.: +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel.: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.

Tel.: +354 535 7000

[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)**Lietuva**

Takeda, UAB

Tel.: +370 521 09 070

[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

**Malta**

Takeda Italia S.p.A.

Tel.: +39 06 502601

**Nederland**

Takeda Nederland bv

Tel.: +31 23 56 68 777

[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)**Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf.: +47 6676 3030

[infonorge@takeda.no](mailto:infonorge@takeda.no)**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 120 1457

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH Podružnica Slovenija

Tel.: +386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

**Italia**

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

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**Suomi/Finland**

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab  
Puh./Tel.: +358 20 746 5000

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel.: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Questo foglio informativo è disponibile in formati adatti ai pazienti non vedenti o ipovedenti, che possono essere richiesti al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**Istruzioni per la ricostituzione e l'infusione**

Entyvio deve stare a temperatura ambiente (20°C-25°C) durante la ricostituzione.

1. Utilizzare una tecnica asettica per preparare Entyvio soluzione per infusione endovenosa. Togliere il cappuccio flip-off dal flaconcino e pulire con un tamponcino imbevuto di alcol. Ricostituire vedolizumab con 4,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili sterile, utilizzando una siringa con un ago calibro 21-25.
2. Inserire l'ago nel flaconcino attraverso il centro del tappo e dirigere il flusso del liquido verso la parete del flaconcino per evitare un'eccessiva formazione di schiuma.
3. Far ruotare delicatamente il flaconcino per almeno 15 secondi. Non agitare in modo vigoroso né capovolgere.
4. Lasciare riposare il flaconcino per 20 minuti, per consentire la ricostituzione e lo smaltimento dell'eventuale schiuma; in questo intervallo il flaconcino può essere fatto roteare e ispezionato per verificare la dissoluzione. Se la dissoluzione non risulta completa dopo 20 minuti, lasciare passare altri 10 minuti.
5. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della somministrazione per escludere la presenza di sostanza particellata e segni di alterazione di colore. La soluzione deve apparire trasparente o opalescente, da incolore a giallina e priva di particolato visibile. Se la soluzione ricostituita ha un colore inusuale o contiene particolato non deve essere somministrata.
6. Prima di prelevare la soluzione ricostituita dal flaconcino, capovolgere delicatamente il flaconcino 3 volte.
7. Prelevare 5 ml (300 mg) di Entyvio ricostituito utilizzando una siringa con ago di calibro 21-25.
8. Aggiungere i 5 ml (300 mg) di Entyvio ricostituito a 250 ml di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% e miscelare delicatamente la sacca per infusione (non devono essere prelevati 5 ml di soluzione di sodio cloruro allo 0,9% dalla sacca per infusione prima dell'aggiunta di Entyvio). Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione

preparata o al set per infusione endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione nell'arco di 30 minuti.

Entyvio non contiene conservanti. Una volta ricostituita, la soluzione per infusione deve essere utilizzata il prima possibile. Se fosse però necessario, la soluzione per infusione può essere conservata fino a 24 ore: queste 24 ore di attesa possono includere fino a 12 ore a 20°C-25°C; un'eventuale attesa ulteriore deve avvenire a 2°C-8°C. Non congelare. Non conservare parti non utilizzate della soluzione per infusione per un successivo riutilizzo.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.