

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg de vedolizumab.

Après reconstitution, chaque ml contient 60 mg de vedolizumab.

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁ qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ humaine. Il est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.

Agglomérat ou poudre lyophilisé blanc à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rectocolite hémorragique

Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

Maladie de Crohn

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Entyvio doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.4). La notice et la carte d'alerte patient doivent être fournies aux patients.

Posologie

Rectocolite hémorragique

300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines.

La poursuite du traitement devra être attentivement reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10^{ème} semaine (voir rubrique 5.1).

Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio toutes les quatre semaines.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement

Après une interruption de traitement, si une reprise est nécessaire, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée (voir rubrique 5.1). Dans les essais cliniques, l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue lors de la réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8).

Maladie de Crohn

300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à, deux et six semaines, puis toutes les huit semaines.

Les patients chez lesquels aucune réponse n'a été observée peuvent bénéficier d'une administration d'Entyvio à la 10^{ème} semaine (voir rubrique 4.4). À partir de la 14^{ème} semaine, le traitement sera poursuivi toutes les huit semaines chez les patients répondeurs. Le traitement devra être arrêté si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 14^{ème} semaine (voir rubrique 5.1).

Certains patients ayant échappé au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300 mg d'Entyvio toutes les quatre semaines.

Chez les patients ayant répondu au traitement par Entyvio, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou arrêtés, conformément aux normes de soins standards.

Réadministration du traitement

Si une réadministration d'Entyvio est nécessaire, après une interruption de traitement, une administration toutes les quatre semaines pourra être envisagée (voir rubrique 5.1). Dans les essais cliniques l'interruption du traitement a duré jusqu'à un an. Une efficacité a été obtenue en cas de réadministration du vedolizumab, sans augmentation manifeste des événements indésirables ou des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vedolizumab chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont fait apparaître aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Entyvio n'a pas été étudié chez ces patients. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Entyvio est administré par voie intraveineuse uniquement. Il doit être reconstitué puis dilué avant l'administration intraveineuse ; pour les instructions voir rubrique 6.6.

Entyvio est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Une surveillance des patients s'impose durant et après la perfusion (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives sévères, telles que tuberculose, septicémie, infection à cytomégalo virus et listériose, et infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le vedolizumab doit être administré dans un environnement médical équipé pour le traitement des réactions d'hypersensibilité aiguës incluant l'anaphylaxie, en cas de survenue. Des mesures appropriées de surveillance et de traitement médical doivent être disponibles pour un usage immédiat lors de l'administration de vedolizumab. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant chaque perfusion. Pour les deux premières perfusions, il convient de les garder en observation pendant environ deux heures après la fin de la perfusion afin de déceler d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité aiguë. Pour toutes les perfusions suivantes, les patients seront surveillés pendant environ une heure après la fin de la perfusion.

Réactions liées à la perfusion

Dans les études cliniques, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, la majeure partie étant d'une intensité légère à modérée (voir rubrique 4.8).

En cas de réaction liée à la perfusion sévère, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction sévère, arrêter immédiatement l'administration d'Entyvio et instaurer un traitement adapté (par ex., adrénaline et antihistaminiques) (voir rubrique 4.3).

En cas de réaction liée à la perfusion d'intensité légère à modérée, le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion arrêtée et un traitement adapté instauré. Lorsque la réaction à la perfusion légère ou modérée disparaît, la perfusion peut être poursuivie. Un prétraitement (par ex., avec des antihistaminiques, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol) peut être envisagé avant la perfusion suivante pour les patients présentant des antécédents de réaction légère à modérée liée à la perfusion de vedolizumab, afin de minimiser leurs risques (voir rubrique 4.8).

Infections

Le vedolizumab est un antagoniste sélectif de l'intégrine intestinale ne présentant aucune activité immunosuppressive systémique identifiée (voir rubrique 5.1).

Les médecins doivent être informés de la possibilité d'un risque accru d'infections opportunistes ou d'infections pour lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive (voir rubrique 4.8). Le traitement par Entyvio ne doit pas être débuté chez les patients présentant des infections sévères actives jusqu'à ce que celles-ci soient contrôlées. Les médecins doivent en outre envisager de suspendre le traitement chez les patients développant une infection sévère pendant un traitement chronique sous Entyvio. La prudence est de rigueur lorsqu'une utilisation du vedolizumab chez les patients présentant une infection sévère chronique contrôlée ou ayant des antécédents d'infections récurrentes est envisagée. Il convient d'assurer une surveillance étroite des patients afin de déceler d'éventuelles infections avant, pendant et après le traitement. Entyvio est contre-indiqué chez les

patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Avant de débiter un traitement par vedolizumab, un dépistage de la tuberculose conformément aux recommandations locales doit être réalisé. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement antituberculeux approprié conformément aux recommandations locales doit être initié avant de commencer le traitement par vedolizumab. Lorsqu'un diagnostic de tuberculose est confirmé chez des patients en cours de traitement par vedolizumab, celui-ci doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection tuberculeuse ait été enrayerée.

Certains antagonistes de l'intégrine et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infection opportuniste rare et souvent fatale causée par le virus John Cunningham (JC). En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ exprimée sur les lymphocytes soumis à l'écotaxie intestinale, le vedolizumab exerce un effet immunosuppresseur sur l'intestin. Bien qu'aucun effet immunosuppresseur systémique n'ait été observé chez les sujets sains, les effets sur la fonction du système immunitaire systémique chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ne sont pas connus.

Aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans les études cliniques avec le vedolizumab. Cependant, les professionnels de santé doivent surveiller les patients sous vedolizumab, afin de détecter une éventuelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques tels qu'ils sont décrits dans le matériel éducatif à l'intention des médecins et envisager d'orienter les patients vers un spécialiste en neurologie si ceux-ci surviennent. Une carte d'alerte et une notice doivent être remises au patient (voir rubrique 4.2). Si une LEMP est suspectée, le traitement par vedolizumab doit être suspendu ; si celle-ci est confirmée, le traitement doit être arrêté de façon permanente.

Tumeurs malignes

Le risque de tumeur maligne est augmenté chez les patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn. Les médicaments immunomodulateurs peuvent accroître le risque d'apparition de tumeurs malignes (voir rubrique 4.8).

Utilisation antérieure et concomitante de produits biologiques

Aucune donnée issue des essais cliniques portant sur le vedolizumab n'est disponible pour les patients précédemment traités par natalizumab ou rituximab. La prudence est de rigueur lorsqu'un traitement par Entyvio est envisagé chez ces patients.

Les patients précédemment exposés au natalizumab doivent normalement attendre un minimum de 12 semaines avant l'instauration d'un traitement par Entyvio, sauf si l'état clinique du patient le justifie.

Aucune donnée d'essai clinique n'est disponible sur un usage concomitant du vedolizumab et d'immunosuppresseurs biologiques. Par conséquent, l'utilisation d'Entyvio chez ces patients n'est pas recommandée.

Vaccins vivants et oraux

Dans une étude contrôlée contre placebo sur des volontaires sains, une dose unique de 750 mg de vedolizumab n'a pas abaissé les taux d'immunité contre le virus de l'hépatite B chez les sujets vaccinés par voie intramusculaire avec trois doses d'antigène de surface recombinant de l'hépatite B. Les sujets exposés au vedolizumab ont présenté des taux de séroconversion inférieurs après avoir reçu un vaccin anticholérique oral inactivé. L'effet sur les autres vaccins par voie orale ou nasale n'est pas connu. Il est recommandé d'effectuer une mise à jour des vaccins de tous les patients conformément aux recommandations de vaccination actuelles avant d'instaurer un traitement par Entyvio. Les patients recevant un traitement par vedolizumab peuvent continuer à recevoir des vaccins inactivés. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins vivants chez les patients recevant du vedolizumab. L'administration du vaccin contre la grippe doit se faire par

injection, conformément à la pratique clinique courante. Les autres vaccins vivants ne pourront être administrés simultanément au vedolizumab que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Induction d'une rémission dans la maladie de Crohn

L'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn peut prendre jusqu'à 14 semaines chez certains patients. Les raisons n'en sont pas complètement connues mais sont probablement liées au mécanisme d'action. Il convient d'en tenir compte, en particulier chez les patients qui, au départ, présentent une maladie active sévère non précédemment traitée par des antagonistes du TNF α (voir également rubrique 5.1).

Les analyses exploratoires d'un sous-groupe traité dans les essais cliniques sur la maladie de Crohn ont suggéré que le vedolizumab administré chez des patients sans traitement concomitant par corticostéroïdes pourrait être moins efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que chez des patients traités de façon concomitante par des corticostéroïdes (avec ou sans utilisation concomitante d'immunomodulateurs (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le vedolizumab a été étudié chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn recevant une administration concomitante de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate) et d'aminosalicylés. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'administration concomitante de ce type d'agents n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vedolizumab. L'effet du vedolizumab sur la pharmacocinétique des médicaments fréquemment associés n'a pas été étudié.

Vaccinations

L'utilisation concomitante de vaccins vivants, en particulier les vaccins oraux vivants, avec Entyvio doit faire l'objet d'une grande prudence (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est vivement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement, et de poursuivre son utilisation au minimum 18 semaines après le dernier traitement par Entyvio.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du vedolizumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Entyvio ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent clairement sur un risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Les données sur l'excrétion du vedolizumab ou son absorption par l'organisme après ingestion ne sont pas connues.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de vedolizumab dans le lait (voir rubrique 5.3).

Les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre la décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Entyvio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du vedolizumab sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité chez l'homme et chez la femme n'ont pas fait l'objet d'évaluations formelles dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Entyvio peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, un état vertigineux ayant été signalé chez un petit nombre de patients.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le vedolizumab a été étudié dans trois essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (GEMINI I) ou de la maladie de Crohn (GEMINI II et III). Dans deux études contrôlées (GEMINI I et II) auxquelles participaient respectivement 1 434 patients recevant 300 mg de vedolizumab à la Semaine 0, à la Semaine 2, puis toutes les huit semaines ou toutes les quatre semaines de la Semaine 6 jusqu'à la Semaine 52 et 297 patients recevant du placebo pendant 52 semaines, des événements indésirables ont été signalés chez 84 % des patients traités par vedolizumab et chez 78 % des patients traités par placebo. Au cours des 52 semaines, 19 % des patients traités par vedolizumab ont présenté des événements indésirables graves versus 13 % des patients traités par placebo. Des pourcentages similaires d'événements indésirables ont été observés dans les groupes traités toutes les huit semaines ou toutes les quatre semaines dans les essais cliniques de phase 3. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables a été de 9 % pour les patients traités par vedolizumab et de 10 % pour les patients traités par placebo. Dans les études combinées de GEMINI I et II, les effets indésirables survenues chez ≥ 5 % des patients ont été la nausée, la rhino-pharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures, l'arthralgie, la pyrexie, la fatigue, la céphalée, la toux. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4 % des patients recevant du vedolizumab.

Dans l'essai d'induction contrôlé contre placebo plus court (10 semaines), GEMINI III, les effets indésirables rapportés ont été similaires mais sont survenus à une fréquence inférieure à celle des essais plus longs de 52 semaines.

Deux cent soixante-dix-neuf (279) autres patients ont été traités par vedolizumab à la Semaine 0 et la Semaine 2, puis par placebo pendant 52 semaines. Parmi ces patients, 84 % ont présenté des événements indésirables et 15 % des événements indésirables graves.

Les patients (n = 1 822) précédemment inclus dans des études de phase 2 ou 3 portant sur le vedolizumab pouvaient être inclus dans une étude en ouvert en cours et ont reçu 300 mg de vedolizumab toutes les quatre semaines.

Tableau répertoriant les effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est fondée sur l'expérience dans les essais cliniques ; les réactions sont présentées par classes de systèmes d'organes. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont regroupés selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Bronchite, gastro-entérite, infection des voies aériennes supérieures, grippe, sinusite, pharyngite
	Peu fréquent	Infection des voies aériennes, candidose vulvovaginale, candidose buccale
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Paresthésie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oro-pharyngée, congestion nasale, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Abcès anal, fissure anale, nausée, dyspepsie, constipation, distension abdominale, flatulence, hémorroïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée, prurit, eczéma, érythème, sueurs nocturnes, acné
	Peu fréquent	Folliculite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie
	Fréquent	Spasmes musculaires, dorsalgie, faiblesse musculaire, fatigue, douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie
	Peu fréquent	Réaction au point de la perfusion (notamment : douleur et irritation au point de la perfusion), réaction liée à la perfusion, frissons, sensation de froid

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, 4 % des patients traités par vedolizumab et 3 % des patients traités par placebo ont présenté un événement indésirable défini par l'investigateur comme étant une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4). Aucun des effets rapportés comme une réaction liée à la perfusion n'est survenu à un taux supérieur à 1 %. La majorité des réactions liées à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et moins de 1 % ont conduit à l'arrêt du traitement ; elles se sont généralement résolues avec une intervention minimale, voire spontanément, après la perfusion. La plupart des réactions liées à la perfusion se sont produites au cours des 2 premières heures. Parmi les patients présentant des réactions liées à la perfusion, les réactions liées à la perfusion apparues au cours des deux premières heures ont été plus fréquentes chez les patients traités par vedolizumab que chez ceux ayant reçu le placebo. La plupart des réactions liées à la perfusion étaient non graves et se sont produites pendant la perfusion ou au cours de la première heure suivant la fin de la perfusion.

Un événement indésirable grave liée à la perfusion a été signalé chez un patient atteint de la maladie de Crohn au cours de la seconde perfusion (les symptômes rapportés ont été dyspnée, bronchospasme, urticaire, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées et une augmentation de la pression artérielle et de

la fréquence cardiaque) et a été traité par l'interruption de la perfusion et un traitement avec un antihistaminique et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Chez les patients ayant reçu du vedolizumab aux Semaines 0 et 2 avant de recevoir le placebo, aucune augmentation du taux de réactions liées à la perfusion n'a été observée lors de la réadministration du vedolizumab après une perte de réponse.

Infections

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, le taux d'infections était de 0,85 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de 0,70 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Les infections les plus fréquentes étaient rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, sinusite et infections de l'appareil urinaire. La plupart des patients ont continué à prendre vedolizumab une fois l'infection enrayée.

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, le taux d'infections graves était de 0,07 par patient-année chez les patients traités par vedolizumab et de 0,06 par patient-année chez les patients ayant reçu le placebo. Aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée au cours du temps.

Dans les études contrôlées et en ouvert chez les adultes traités par vedolizumab, des infections graves ont été signalées dont, la tuberculose, la septicémie (certaines fatales), la septicémie à salmonelles, la méningite à listeria et la colite à cytomégalovirus.

Immunogénicité

Les études contrôlées GEMINI I et II ont fait apparaître un taux d'immunogénicité de 4 % pour le vedolizumab (56 des 1434 patients ayant reçu un traitement continu par vedolizumab ont présenté des anticorps anti-vedolizumab à un moment ou un autre du traitement). La présence des anticorps a été persistante pour 9 patients sur 56 (présence d'anticorps anti-vedolizumab lors de deux visites de l'étude ou plus) et des anticorps anti-vedolizumab neutralisants sont apparus chez 33 patients.

La fréquence de détection des anticorps anti-vedolizumab chez les patients 16 semaines après la dernière administration de vedolizumab (environ cinq demi-vies après la dernière dose) a été d'environ 10 % dans les études GEMINI I et II.

Dans les études contrôlées GEMINI I et II, la présence d'anticorps anti-vedolizumab a été persistante chez 5 % (3 sur 61) des patients qui avaient présenté un événement indésirable jugé par l'investigateur comme étant une réaction liée à la perfusion.

Globalement, il n'y a pas eu de corrélation apparente entre l'apparition d'anticorps anti-vedolizumab et la réponse clinique ou les événements indésirables. Cependant, le nombre de patients chez lesquels des anticorps anti-vedolizumab étaient présents était trop limité pour permettre une évaluation définitive.

Tumeur maligne

Globalement, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par vedolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée. Les évaluations de la tolérance à long terme sont en cours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses atteignant 10 mg/kg (environ 2,5 fois la dose recommandée) ont été administrées dans les essais cliniques. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée dans les essais cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA33

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le vedolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. En se liant à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ de certains lymphocytes, le vedolizumab inhibe l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1), mais pas à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1). La MAdCAM-1 est principalement exprimée sur les cellules endothéliales intestinales et joue un rôle primordial dans l'écotaxie des lymphocytes T vers les tissus du tractus gastro-intestinal. Le vedolizumab ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$ ni n'en inhibe la fonction.

L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et causent l'inflammation caractéristique de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, toutes deux étant des maladies inflammatoires chroniques à médiation immunologique du tractus GI. Le vedolizumab réduit l'inflammation gastro-intestinale chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Chez les primates non humains, l'inhibition de l'interaction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM-1 avec le vedolizumab empêche les lymphocytes T auxiliaires à mémoire soumis à l'écotaxie intestinale de migrer à travers l'endothélium vasculaire vers les tissus parenchymateux et induit une multiplication par 3 réversible de ces cellules dans le sang périphérique. Le précurseur murin du vedolizumab a atténué l'inflammation gastro-intestinale chez le pinché à crête blanche (*Saguinus oedipus*) atteint de colite, un modèle de rectocolite hémorragique.

Chez les sujets sains, les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le vedolizumab n'augmente pas le taux de polynucléaires neutrophiles, basophiles ou éosinophiles, de lymphocytes auxiliaires B et de lymphocytes T cytotoxiques, le nombre total de lymphocytes T auxiliaires à mémoire, de monocytes ou de cellules tueuses naturelles dans le sang périphérique, aucune leucocytose n'étant observée.

Le vedolizumab n'a pas modifié la surveillance immunitaire et l'inflammation du système nerveux central dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chez les primates non humains, un modèle de sclérose en plaques. Le vedolizumab n'a pas modifié les réponses immunitaires à la provocation antigénique dans le derme et le muscle (voir rubrique 4.4). À l'inverse, le vedolizumab a inhibé une réponse immunitaire à une provocation antigénique gastro-intestinale chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais cliniques portant sur le vedolizumab à des doses comprises entre 2 et 10 mg/kg, une saturation > 95 % des récepteurs $\alpha_4\beta_7$ sur des sous-groupes de lymphocytes circulants impliqués dans la surveillance immunitaire intestinale a été observée chez les patients.

Le vedolizumab n'a pas modifié le trafic de CD4⁺ et CD8⁺ dans le SNC, comme l'atteste l'absence de changement dans le rapport CD4⁺/CD8⁺ du liquide céphalorachidien avant et après l'administration de vedolizumab chez les volontaires sains. Ces données sont cohérentes avec les recherches sur les primates non humains qui n'ont pas décelé d'effets sur la surveillance immunitaire du SNC.

Efficacité clinique

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la tolérance du vedolizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique ≥ 2) ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la Semaine 6 et la Semaine 52 (GEMINI I). Les patients inclus étaient en échec d'au moins un traitement classique, notamment les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou l'antagoniste du TNF α infliximab (incluant les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticostéroïdes et/ou d'immunomodulateurs administrées par voie orale ont été autorisées.

Pour l'évaluation des critères de la Semaine 6, 374 patients ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir 300 mg de vedolizumab ou un placebo à la Semaine 0 et la Semaine 2. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score Mayo total de ≥ 3 points et ≥ 30 % par rapport au score initial, accompagnée d'une baisse du sous-score d'hémorragie rectale de ≥ 1 point ou d'un sous-score absolu d'hémorragie rectale de ≤ 1 point) à la Semaine 6. Le Tableau 2 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 2. Résultats relatifs à l'efficacité à la Semaine 6 de l'étude GEMINI I

Critère d'évaluation	Placebo N = 149	Vedolizumab N = 225
Réponse clinique	26%	47%*
Rémission clinique [§]	5%	17% [†]
Cicatrisation de la muqueuse [¶]	25%	41% [‡]

*p < 0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Rémission clinique : score Mayo total ≤ 2 points et aucun sous-score individuel > 1 point

[¶]Cicatrisation de la muqueuse : sous-score Mayo endoscopique ≤ 1 point

L'effet du vedolizumab sur la réponse clinique, la rémission et la cicatrisation de la muqueuse a été observé chez des patients n'ayant jamais été exposés à un antagoniste du TNF α et chez ceux ayant connu un échec à un traitement antérieur par antagoniste du TNF α .

Dans l'étude GEMINI I, deux groupes de patients ont reçu du vedolizumab à la Semaine 0 et la Semaine 2 : les patients de la cohorte 1 étaient randomisés pour recevoir soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo en double aveugle et les patients du groupe 2 étaient traités par 300 mg de vedolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la Semaine 52, 373 patients des groupes 1 et 2 ayant été traités par vedolizumab et ayant obtenu une réponse clinique à la Semaine 6 ont été randomisés en double aveugle (1/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants à partir de la Semaine 6 : 300 mg de vedolizumab toutes les huit semaines, 300 mg de vedolizumab toutes les quatre semaines, ou placebo toutes les quatre semaines. À partir de la Semaine 6, les patients qui avaient obtenu une réponse clinique et recevaient des corticostéroïdes ont progressivement réduit leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la Semaine 52. Le Tableau 3 montre les résultats de l'évaluation du critère principal et des critères secondaires.

Tableau 3. Résultats relatifs à l'efficacité à la Semaine 52 de l'étude GEMINI I

Critère d'évaluation	Placebo N = 126*	Vedolizumab toutes les 8 semaines	Vedolizumab toutes les 4 semaines
		N = 122	N = 125
Rémission clinique	16%	42% [†]	45% [†]
Réponse clinique durable [†]	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrisation de la muqueuse	20%	52% [†]	56% [†]
Rémission clinique durable [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Rémission clinique sans corticostéroïdes [‡]	14%	31% [§]	45% [†]

*Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du vedolizumab à la Semaine 0 et la Semaine 2 et randomisés pour recevoir le placebo de la Semaine 6 à la Semaine 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[†]Réponse clinique durable : réponse clinique aux Semaines 6 et 52

[#]Rémission clinique durable : rémission clinique aux Semaines 6 et 52

[‡]Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la Semaine 6 et en rémission clinique à la Semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 72 pour le placebo, n = 70 pour le vedolizumab toutes les huit semaines et n = 73 pour le vedolizumab toutes les quatre semaines

Les analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Environ un tiers des patients sont en échec d'un traitement antérieur par antagoniste du TNF α . Parmi ces patients, 37 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les huit semaines, 35 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les quatre semaines et 5 % de ceux recevant un placebo étaient en rémission clinique à la Semaine 52. Des améliorations de la réponse clinique durable (47 %, 43 %, 16 %), de la cicatrisation de la muqueuse (42 %, 48 %, 8 %), de la rémission clinique durable (21 %, 13 %, 3 %) et de la rémission clinique sans corticostéroïdes (23 %, 32 %, 4 %) ont été observées dans la population en échec d'un traitement antérieur par antagoniste TNF α et traitée respectivement par du vedolizumab toutes les huit semaines, du vedolizumab toutes les quatre semaines ou un placebo.

Les patients n'ayant pas répondu à la Semaine 6 sont restés dans l'étude et ont reçu du vedolizumab toutes les quatre semaines. Une réponse clinique évaluée par les scores Mayo partiels a été obtenue à la Semaine 10 et la Semaine 14 chez une proportion plus élevée de patients sous vedolizumab (respectivement 32 % et 39 %) que de patients sous placebo (respectivement 15 % et 21 %).

Les patients ayant échappé au vedolizumab avec un traitement toutes les huit semaines ont pu participer à une étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 25 % des patients à la Semaine 28 et la Semaine 52.

Les patients qui avaient obtenu une réponse clinique après avoir reçu du vedolizumab aux Semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, pouvaient participer à l'étude d'extension en ouvert et recevoir du vedolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 45 % des patients à la Semaine 28 et chez 36 % des patients à la Semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, les bénéfices du traitement par vedolizumab, évalués par le score Mayo partiel, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observés jusqu'à 124 semaines.

La qualité de vie liée à l'état de santé (QVLS) a été évaluée par le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), une échelle spécifique à la maladie, et par les questionnaires SF-36 et EQ-5D, qui sont des mesures générales. L'analyse exploratoire montre que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes vedolizumab, les améliorations étant significativement supérieures à celles du groupe placebo à la Semaine 6 et la Semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, toutes les sous-échelles du questionnaire IBDQ (symptômes intestinaux, symptômes systémiques, troubles émotionnels et fonction sociale) et toutes les sous-échelles du questionnaire SF-36, y compris le résumé de la composante physique (PCS) et le résumé de la composante mentale (MCS).

Maladie de Crohn

L'efficacité et la tolérance du vedolizumab dans le traitement de patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée ou sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index, index d'activité de la maladie de Crohn] de 220 à 450) ont été évaluées dans deux études (GEMINI II et III). Les patients inclus étaient en échec d'au moins un traitement classique, incluant les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et/ou les antagonistes du TNF α (y compris les non répondeurs primaires). Des doses stables concomitantes de corticostéroïdes, d'immunomodulateurs et d'antibiotiques par voie orale ont été autorisées.

L'étude GEMINI II était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant les critères d'efficacité à la Semaine 6 et la Semaine 52. Les patients (n = 368) ont été randomisés en double aveugle (3/2) afin de recevoir deux doses de 300 mg de vedolizumab ou un placebo à la Semaine 0 et la Semaine 2. Les deux critères principaux d'évaluation étaient la proportion de patients en rémission clinique (définie comme un score CDAI \leq 150 points) à la Semaine 6 et la proportion de patients présentant une réponse clinique (définie comme une baisse \geq 100 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) à la Semaine 6 (voir Tableau 4).

L'étude GEMINI II comportait deux groupes de patients ayant reçu du vedolizumab aux Semaines 0 et 2 : les patients du groupe 1 étaient randomisés pour recevoir, en double aveugle, soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo ; les patients du groupe 2 étaient traités par 300 mg de vedolizumab en ouvert. Pour évaluer l'efficacité à la Semaine 52, 461 patients des groupes 1 et 2 traités par vedolizumab et ayant obtenu une réponse clinique (définie comme une baisse \geq 70 points du score CDAI par rapport à la situation initiale) à la Semaine 6, ont été randomisés en double aveugle (1/1/1) afin de recevoir l'un des schémas suivants à partir de la Semaine 6 : 300 mg de vedolizumab toutes les huit semaines, 300 mg de vedolizumab toutes les quatre semaines ou placebo toutes les quatre semaines. Les patients présentant une réponse clinique à la Semaine 6 ont réduit progressivement leur traitement par corticostéroïdes. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la Semaine 52 (voir Tableau 5).

L'étude GEMINI III était une seconde étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ayant évalué l'efficacité à la Semaine 6 et la Semaine 10 dans le sous-groupe de patients en échec d'au moins un traitement classique et en échec d'un traitement par antagoniste du TNF α (incluant les non répondeurs primaires) ainsi que dans la population générale, qui comprenait également des patients un échec d'au moins un traitement classique et naïfs de tout traitement par antagoniste du TNF α . Les patients (n = 416), qui comptaient environ 75 % de patients en échec du traitement par antagoniste du TNF α , ont été randomisés en double aveugle (1/1) pour recevoir soit 300 mg de vedolizumab soit un placebo au Semaines 0, 2 et 6. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la Semaine 6 dans la sous-population de patients en échec du traitement par antagoniste du TNF α . Comme noté dans le Tableau 4, bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été satisfait, les analyses exploratoires montrent que des résultats cliniquement significatifs ont été observés.

Tableau 4. Résultats d'efficacité pour les études GEMINI II et III à la Semaine 6 et la Semaine 10

Critère d'évaluation de l'étude	Placebo	Vedolizumab
Étude GEMINI II		
Rémission clinique, Semaine 6		
Au total	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNF α	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Amélioration de la réponse clinique, Semaine 6		
Au total	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)
Échec aux antagonistes du TNF α	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Évolution du taux de CRP de la situation initiale à la Semaine 6, médiane ($\mu\text{g/ml}$)		
Au total [‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Étude GEMINI III		
Rémission clinique, Semaine 6		
Au total [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNF α [¶]	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Rémission clinique, Semaine 10		
Au total	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNF α ^{¶,‡}	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Rémission clinique continue ^{#¶}		
Au total	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Échec aux antagonistes du TNF α ^{¶,‡}	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Amélioration de la réponse clinique, Semaine 6		
Au total [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Échecs aux antagonistes du TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Naïf de traitement par antagonistes du TNF α [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]non statistiquement significatif

[‡]critère secondaire à considérer comme exploratoire par la procédure de tests statistiques pré-établie

[§]non statistiquement significatif, les autres critères d'évaluation n'ont par conséquent pas été testés statistiquement

[¶]n = 157 pour le placebo et n = 158 pour le vedolizumab

[#]Rémission clinique continue : rémission clinique aux Semaines 6 et 10

[^]Critère de jugement exploratoire

Tableau 5. Résultats d'efficacité pour GEMINI II à la Semaine 52

	Placebo N = 153*	Vedolizumab toutes les 8 semaines N = 154	Vedolizumab toutes les 4 semaines N = 154
Rémission clinique	22%	39% [†]	36% [‡]
Amélioration de la réponse clinique	30%	44% [‡]	45% [‡]
Rémission clinique sans corticostéroïdes [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Rémission clinique durable [¶]	14%	21%	16%

*Le groupe placebo comprend les patients ayant reçu du vedolizumab à la Semaine 0 et la Semaine 2 et randomisés ensuite pour recevoir le placebo de la Semaine 6 à la Semaine 52.

[†]p < 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients utilisant des corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion, ayant arrêté les corticostéroïdes à partir de la Semaine 6, et en rémission clinique à la Semaine 52. Les patients étaient au nombre de n = 82 pour le placebo, n = 82 pour le vedolizumab toutes les huit semaines et n = 80 pour le vedolizumab toutes les quatre semaines

[¶]Rémission clinique durable : Rémission clinique à ≥ 80 % des visites de l'étude y compris la visite finale (Semaine 52)

Des analyses exploratoires ont évalué les effets de l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et des immunomodulateurs sur l'induction d'une rémission par vedolizumab. Un traitement en association, notamment avec des corticostéroïdes, a semblé être plus efficace pour l'induction d'une rémission dans la maladie de Crohn que le vedolizumab seul ou avec des immunomodulateurs, pour lesquels la différence de taux de rémission avec le placebo était plus faible. Le taux de rémission clinique dans l'étude GEMINI II à la Semaine 6 était de 10 % (différence par rapport au placebo 2 %, IC à 95 % : -6, 10) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 14 %, IC à 95 % : -1, 29) lorsqu'il était co-administré avec des corticostéroïdes. Dans l'étude GEMINI III aux Semaines 6 et 10, les taux respectifs de rémission clinique étaient de 18 % (différence par rapport au placebo 3 %, IC à 95 % : -7, 13) et de 22 % (différence par rapport au placebo de 8 %, IC à 95 % : -3, 19) lorsqu'il était administré sans corticostéroïdes, contre 20 % (différence par rapport au placebo 11 %, IC à 95 % : 2, 20) et 35 % (différence par rapport au placebo de 23 %, IC à 95 % : 12, 33) respectivement lorsqu'il était co-administré avec des corticostéroïdes. Ces effets ont été observés indépendamment d'une administration concomitante d'immunomodulateurs.

Des analyses exploratoires fournissent des données supplémentaires sur les principales sous-populations étudiées. Dans l'étude GEMINI II, environ la moitié des patients avaient connu un échec à un traitement par antagoniste du TNF α . Parmi ces patients, 28 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les huit semaines, 27 % de ceux recevant du vedolizumab toutes les quatre semaines et 13 % de ceux recevant un placebo ont obtenu une rémission clinique à la Semaine 52. Une meilleure réponse clinique a été obtenue chez respectivement 29 %, 38 % et 21% des patients, et une rémission clinique sans corticostéroïdes a été obtenue chez respectivement 24 %, 16 % et 0 % des patients.

Les patients n'ayant pas répondu à la Semaine 6 dans l'étude GEMINI II sont restés dans l'étude et ont reçu du vedolizumab toutes les quatre semaines. Une meilleure réponse clinique a été observée à la Semaine 10 et la Semaine 14 chez plus de patients sous vedolizumab, respectivement 16 % et 22 %, que de patients sous placebo, respectivement 7 % et 12 %. Il n'y a eu aucune différence cliniquement significative en termes de rémission clinique entre les groupes de traitement à ces périodes d'évaluation. Les analyses de la rémission clinique à la Semaine 52 chez les patients non répondeurs à la Semaine 6 mais ayant obtenu une réponse à la Semaine 10 ou à la Semaine 14, indiquent que les patients atteints de la maladie de Crohn non répondeurs pourraient bénéficier d'une dose de vedolizumab à la Semaine 10.

Les patients ayant échappé au vedolizumab avec un traitement toutes les huit semaines dans l'étude GEMINI II ont été autorisés à participer à une étude d'extension en ouvert et ont reçu du vedolizumab toutes les quatre semaines. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 23 % des patients à la Semaine 28 et chez 32 % des patients à la Semaine 52.

Les patients qui avaient répondu au vedolizumab aux Semaines 0 et 2, puis qui avaient été randomisés pour recevoir le placebo (pour les semaines 6 à 52) et ne présentaient plus de réponse, ont été autorisés à participer à l'étude d'extension en ouvert et à recevoir du vedolizumab toutes les quatre semaines. Une rémission clinique a été obtenue chez 46 % de ces patients à la Semaine 28 et chez 41 % de ces patients à la Semaine 52.

Dans cette étude d'extension en ouvert, une rémission clinique et une réponse clinique ont été observées chez les patients jusqu'à 124 semaines.

L'analyse exploratoire a montré que des améliorations cliniquement significatives ont été observées pour les groupes vedolizumab toutes les quatre semaines et toutes les huit semaines dans l'étude GEMINI II, les améliorations étant significativement supérieures à celles du groupe placebo entre la situation initiale et la Semaine 52 pour les scores EQ-5D et EQ-5D EVA, le score IBDQ total et les sous-échelles de symptômes intestinaux et symptômes systémiques du questionnaire IBDQ.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le vedolizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de vedolizumab a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn active modérée à sévère.

Chez les patients ayant reçu une administration de 300 mg de vedolizumab en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux Semaines 0 et 2, les concentrations sériques minimales moyennes à la Semaine 6 ont été de 27,9 µg/ml (ET ± 15,51) dans la rectocolite hémorragique et de 26,8 µg/ml (ET ± 17,45) dans la maladie de Crohn. À partir de la Semaine 6, les patients ont reçu 300 mg de vedolizumab toutes les huit ou quatre semaines. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 11,2 µg/ml (ET ± 7,24) et de 38,3 µg/ml (ET ± 24,43). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 13,0 µg/ml (ET ± 9,08) et de 34,8 µg/ml (ET ± 22,55).

Distribution

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le volume de distribution du vedolizumab est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du vedolizumab n'a pas été évalué. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique dont la liaison aux protéines plasmatiques n'est pas attendue.

Le vedolizumab ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse. Une dose de 450 mg de vedolizumab administrée par voie intraveineuse n'a pas été détectée dans le liquide céphalo-rachidien de sujets sains.

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le vedolizumab a une clairance corporelle totale d'environ 0,157 l/jour et une demi-vie sérique de 25 jours. La voie d'élimination

exacte du vedolizumab n'est pas connue. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que si un faible taux d'albumine, un poids corporel élevé, un traitement antérieur avec des médicaments anti-TNF et la présence d'anticorps anti-vedolizumab sont susceptibles d'accroître la clairance du vedolizumab, l'ampleur de leurs effets n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente.

Linéarité

Le vedolizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire à des concentrations sériques supérieures à 1 µg/ml.

Populations particulières

D'après les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge n'a pas d'incidence sur la clairance du vedolizumab chez les patients atteints de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Aucune étude formelle n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du vedolizumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et de toxicologie de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du vedolizumab n'a pas été étudié dans des études à long terme chez l'animal, dans la mesure où il n'existe pas de modèle pharmacologiquement sensible à cet anticorps monoclonal. Des études de toxicologie de 13 et 26 semaines menées dans une espèce pharmacologiquement sensible (singes cynomolgus) n'ont mis en évidence aucune preuve d'hyperplasie cellulaire ou d'immunomodulation systémique susceptibles d'être associées à une oncogenèse. En outre, on n'a observé aucun effet du vedolizumab *in vitro* sur le taux de prolifération ou la cytotoxicité d'une lignée de cellules tumorales humaines exprimant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$.

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été réalisée chez l'animal avec le vedolizumab. Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant les organes reproducteurs mâles à partir des études de toxicologie en administration répétée du singe cynomolgus, mais compte tenu de l'absence de liaison du vedolizumab aux tissus reproducteurs mâles chez le singe et l'homme et de la fertilité intacte du mâle observées chez la souris knockout de l'intégrine β_7 , le vedolizumab ne devrait pas avoir d'incidence sur la fertilité masculine.

Chez le singe cynomolgus, l'administration du vedolizumab à des femelles gravides pendant la majeure partie de la gestation n'a fait apparaître aucun effet sur la tératogénicité ou le développement prénatal ou postnatal chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 6 mois. De faibles concentrations (< 300 µg/l) de vedolizumab ont été détectées au 28^e Jour post-partum dans le lait de 3 guenons cynomolgus sur 11 traitées avec 100 mg/kg de vedolizumab administrés toutes les 2 semaines, aucune trace n'en ayant été retrouvée chez les animaux traités à 10 mg/kg. On ne sait pas si le vedolizumab est excrété dans le lait maternel chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Chlorhydrate de L-arginine
Saccharose
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 12 heures entre 20°C et 25°C et pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Ne pas congeler la solution reconstituée ou diluée. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution ou dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser une durée totale de 24 heures. Ce délai de 24 heures peut inclure une conservation de 12 heures entre 20°C et 25°C ; au-delà de ce délai, la conservation doit se faire entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion est disponible en flacon (en verre de Type 1) de 20 ml pourvu d'un bouchon de caoutchouc et d'une bague de sertissage en aluminium protégés par une capsule en plastique.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution et la perfusion

Entyvio doit être à température ambiante (20°C à 25°C) lors de la reconstitution.

1. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation d'Entyvio solution pour perfusion intraveineuse. Retirer la capsule amovible du flacon et essuyer avec un tampon imbibé d'alcool. Reconstituer le vedolizumab avec 4,8 ml d'eau pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille 21 à 25 gauge.
2. Introduire l'aiguille dans le flacon à travers le centre du bouchon et diriger le jet de liquide vers la paroi du flacon afin d'éviter une formation excessive de mousse.
3. Agiter délicatement le flacon pendant 15 secondes minimum. Ne pas le secouer vigoureusement ou le retourner.
4. Laisser reposer le flacon pendant 20 minutes afin de permettre la reconstitution et de faire retomber la mousse ; pendant ce temps, le flacon peut être agité et inspecté afin de vérifier la dissolution. Si la dissolution n'est pas complète après 20 minutes, laisser encore reposer 10 minutes.
5. Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être limpide ou opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Une solution reconstituée ayant une couleur anormale ou contenant des particules ne doit pas être administrée.

6. Avant de prélever la solution reconstituée du flacon, retourner doucement le flacon 3 fois.
7. Prélever 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de 21 à 25 gauge.
8. Ajouter les 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué dans un poche de 250 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % et mélanger doucement la poche de perfusion (il n'est pas nécessaire de retirer 5 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche avant d'y ajouter d'Entyvio). Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion ainsi préparée ou dans la tubulure de perfusion intraveineuse. Administrer la solution à perfuser pendant 30 minutes (voir rubrique 4.2).

Entyvio ne contient pas de conservateurs. Une fois reconstituée, la solution à perfuser doit être utilisée aussi vite que possible. Cependant, si nécessaire, elle pourra être conservée jusqu'à 24 heures : ce délai de 24 heures peut inclure une conservation de 12 heures entre 20°C et 25°C ; au-delà de ce délai, la conservation doit se faire entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler. Ne pas conserver une quantité non utilisée de la solution à perfuser en vue de la réutiliser.

Chaque flacon est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/923/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à faire parvenir à tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser Entyvio un kit contenant les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et Notice
- Matériel éducatif pour le médecin
- Carte d'alerte patient,

Le matériel éducatif pour le médecin doit contenir les messages clés suivants :

- Tenir compte des antécédents médicaux complets du patient, notamment l'utilisation antérieure ou concomitante d'un médicament biologique
- Il n'y a pas d'essais cliniques avec Entyvio chez les patients précédemment traités par le natalizumab. Étant donné le risque connu d'apparition de LEMP chez les patients ayant été soumis à une exposition précédente au natalizumab, les médecins doivent normalement attendre 12 semaines après la dernière dose de natalizumab avant d'instaurer un traitement par Entyvio.
- Il convient de mettre en place une surveillance des patients traités par Entyvio afin de détecter une éventuelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques tels que ceux répertoriés ci-dessous :
 - Faiblesse progressive d'un côté du corps ou maladresse touchant les membres
 - Troubles de la vue
 - Changements dans la façon de penser, la mémoire et le sens de l'orientation, entraînant de la confusion et des changements de la personnalité
- Il convient d'envisager une consultation neurologique des patients présentant une apparition ou une aggravation des signes et symptômes évocateurs d'une LEMP vers un centre équipé pour diagnostiquer cette maladie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion
Vedolizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 300 mg de vedolizumab.
Après reconstitution, chaque ml contient 60 mg de vedolizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Saccharose, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, chlorhydrate de L-arginine, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/923/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion

Vedolizumab

Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Entyvio 300 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion vedolizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Votre médecin vous donnera également une carte d'alerte patient que vous devrez conserver avec vous en permanence.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Entyvio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Entyvio
3. Comment sera administré Entyvio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Entyvio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Entyvio et dans quel cas est-il utilisé ?

Entyvio contient le principe actif nommé vedolizumab. Le vedolizumab fait partie d'un groupe de médicaments biologiques appelés les anticorps monoclonaux (AcM). Le vedolizumab bloque une protéine à la surface de globules blancs responsables de l'inflammation dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, réduisant ainsi le degré d'inflammation.

Entyvio est utilisé chez l'adulte pour traiter les signes et symptômes de la :

- rectocolite hémorragique active modérée à sévère
- maladie de Crohn active modérée à sévère.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérant, votre médecin pourra vous donner Entyvio afin de réduire les signes et symptômes de votre maladie.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tractus gastro-intestinal. Si vous souffrez de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérant, votre médecin pourra vous donner Entyvio afin de réduire les signes et symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Entyvio ?

Vous ne devez jamais recevoir Entyvio si vous :

- êtes allergique au vedolizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- présentez une infection active sévère, telle que tuberculose, septicémie, gastro-entérite sévère, infection du système nerveux

Avertissements et précautions

Lorsque vous recevez ce médicament pour la première fois, en cours du traitement, ainsi qu'entre les doses, **informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement** si vous :

- faites l'expérience d'une vision floue ou double, ou d'une perte de vision, d'une difficulté à parler, de faiblesse dans un bras ou une jambe, d'un changement dans la façon dont vous marchez ou de problèmes d'équilibre, d'un engourdissement persistant, d'une diminution ou d'une perte de sensation, d'une perte de mémoire ou de confusion. Tous ces symptômes peuvent être révélateurs d'une **maladie du cerveau grave et potentiellement fatale** connue sous le nom de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (**LEMP**).
- avez une **infection**, ou pensez avoir une infection, si vous avez une sensation de froid, des frissons, une toux persistante ou une forte fièvre. Certaines infections peuvent devenir graves, voire menacer la vie du malade si elles ne sont pas traitées.
- présentez les signes d'une **réaction allergique ou d'une autre réaction à la perfusion** tels que respiration sifflante, difficulté respiratoire, urticaire, démangeaisons, gonflement ou état vertigineux. Ces signes peuvent apparaître pendant ou après la perfusion. Pour des informations plus détaillées, voir les réactions allergiques et réactions liées à la perfusion à la rubrique 4.
- devez être **vacciné** ou avez récemment été vacciné. Entyvio peut modifier la façon dont vous répondez à une vaccination.
- avez un cancer, informez-en votre médecin. Votre médecin devra décider si vous pouvez toujours être traité par Entyvio.
- ne sentez pas d'amélioration, le vedolizumab peut mettre jusqu'à 14 semaines pour agir chez certains patients présentant une maladie de Crohn très active.

Enfants et adolescents

Entyvio n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents (âgés de moins de 18 ans) en raison du manque d'informations relatives à l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Entyvio

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Entyvio ne doit pas être donné avec d'autres médicaments biologiques qui inhibent votre système immunitaire, l'effet de cette association n'étant pas connu.

Si vous avez précédemment pris du natalizumab (médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques) ou du rituximab (médicament utilisé pour traiter certains types de cancer et la polyarthrite rhumatoïde), informez-en votre médecin, qui décidera si vous pouvez recevoir Entyvio.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, discutez-en avec votre médecin avant de commencer un traitement avec Entyvio.

Les effets d'Entyvio chez la femme enceinte ne sont pas connus. Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si votre médecin et vous décidez que le bénéfice pour vous surpasse clairement le risque potentiel pour vous-même ou votre bébé.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, il vous est déconseillé d'être enceinte pendant votre traitement par Entyvio. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4,5 mois après la dernière prise du traitement.

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, informez-en votre médecin. On ne sait pas si Entyvio passe dans le lait maternel et, si c'est le cas, l'effet que cela pourrait avoir sur votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut avoir une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Un faible nombre de patients a eu des étourdissements après avoir reçu Entyvio. Si vous ressentez des étourdissements, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment sera administré Entyvio ?

- La perfusion vous sera administrée, par votre médecin ou un(e) infirmier/ère, par le biais d'un goutte-à-goutte dans l'une des veines de votre bras (perfusion intraveineuse) pendant environ 30 minutes.
- Lors des 2 premières perfusions, votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera étroitement pendant la perfusion et environ 2 heures après la fin de la perfusion. Pour toutes les perfusions suivantes (après les deux premières), vous serez surveillé(e) pendant la perfusion et pendant environ 1 heure après avoir terminé la perfusion.

Dose et fréquence des administrations

Le traitement par Entyvio est identique pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

La dose recommandée est de 300 mg d'Entyvio administrée comme suit (voir le tableau ci-dessous) :

Numéro du traitement (perfusion)	Dates du traitement (perfusion)
Traitement 1	0 semaine
Traitement 2	2 semaines après le traitement 1
Traitement 3	6 semaines après le traitement 1
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines

Votre médecin peut décider de modifier ce calendrier de traitement selon le degré d'efficacité d'Entyvio sur votre maladie.

Si vous oubliez ou manquez une perfusion d'Entyvio

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous pour recevoir la perfusion, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

Si vous arrêtez d'utiliser Entyvio

Vous ne devez pas arrêter d'utiliser Entyvio avant d'en parler d'abord à votre médecin.

Si vous avez des questions sur ce médicament, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves possibles incluent des réactions liées à la perfusion ou des réactions allergiques (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) et des infections (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Informez **immédiatement** votre médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- respiration sifflante ou difficulté respiratoire
- urticaire
- démangeaison
- gonflement
- fréquence cardiaque rapide
- nausées
- douleur au point de perfusion
- rougeur de la peau
- sensation de froid ou frissons
- forte fièvre ou éruption cutanée

Les autres effets indésirables dont vous êtes susceptible de faire l'expérience pendant un traitement par Entyvio sont répertoriés ci-dessous. Informez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- rhume
- douleurs articulaires
- maux de tête

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre
- infection pulmonaire
- fatigue
- toux
- grippe
- mal de dos
- douleur à la gorge
- infection des sinus
- démangeaisons
- éruptions cutanées et rougeurs
- douleurs dans les membres
- crampes musculaires
- faiblesse musculaire
- infection de la gorge
- gastro entérite
- infection anale
- lésions anales
- constipation
- ballonnements
- flatulences
- hypertension artérielle
- picotements ou fourmillements
- brûlures d'estomac
- hémorroïdes
- nez bouché
- eczéma
- sueurs nocturnes
- acné

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- rougeur et sensibilité au toucher des follicules pileux
- mycose de la gorge et de la bouche
- infection vaginale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Entyvio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Entyvio est administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère et les patients n'ont pas besoin de le conserver ou le manipuler.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Entyvio est à usage unique.

Avant la première ouverture du flacon : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée/diluée : À utiliser immédiatement. Si une utilisation immédiate n'est pas possible, les solutions peuvent être conservées jusqu'à 12 heures à une température ambiante ne dépassant pas 25°C ou jusqu'à 24 heures dans un réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou bien pendant 12 heures à température ambiante puis pendant 12 heures dans un réfrigérateur. Ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules dans le liquide ou une décoloration avant l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Entyvio

La **substance active** est le vedolizumab. Chaque flacon contient 300 mg de vedolizumab.

Les **autres composants** sont la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, le chlorhydrate de L-arginine, le saccharose et le polysorbate 80.

Qu'est-ce que Entyvio et contenu de l'emballage extérieur

Entyvio est une poudre blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour solution pour perfusion fournie dans un flacon en verre pourvu d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule en plastique.

Chaque boîte contient un flacon d'Entyvio.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel.: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infororge@takeda.no

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel.: +34 917 14 99 00

spain@takeda.com**France**

Takeda France

Tél.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Tel.: +354 535 7000

vistor@vistor.is**Italia**

Takeda Italia S.p.A

Tel.: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel.: +371 67840082

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija

Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh./Tel.: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel.: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel.: +44 (0)1628 537 900

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Cette notice est disponible dans des formats appropriés pour les aveugles ou les mal-voyants ; demandez-la auprès de votre représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Instructions pour la reconstitution et la perfusion

Entyvio doit être à température ambiante (20°C à 25°C) lors de la reconstitution.

1. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation d'Entyvio solution pour perfusion intraveineuse. Retirer la capsule amovible du flacon et essuyer avec un tampon imbibé

d'alcool. Reconstituer le vedolizumab avec 4,8 ml d'eau stérile pour préparations injectables, à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25.

2. Introduire l'aiguille dans le flacon à travers le centre du bouchon et diriger le jet de liquide vers la paroi du flacon afin d'éviter une formation excessive de mousse.
3. Agiter délicatement le flacon pendant 15 secondes minimum. Ne pas le secouer vigoureusement ou le retourner.
4. Laisser reposer le flacon pendant 20 minutes afin de permettre la reconstitution et de faire retomber la mousse ; pendant ce temps, le flacon peut être agité et inspecté afin de vérifier la dissolution. Si la dissolution n'est pas complète après 20 minutes, laisser encore reposer 10 minutes.
5. Inspecter visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être limpide ou opalescente, incolore à jaune clair et exempte de particules visibles. Une solution reconstituée présentant une couleur anormale ou contenant des particules ne doit pas être administrée.
6. Avant de prélever la solution reconstituée du flacon, retourner doucement le flacon 3 fois.
7. Prélever 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25.
8. Ajouter les 5 ml (300 mg) d'Entyvio reconstitué à 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile et mélanger doucement la poche de perfusion (il n'est pas nécessaire de retirer 5 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche à perfusion avant d'y ajouter d'Entyvio). Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion ainsi préparée ou dans la tubulure de perfusion intraveineuse. Administrer la solution à perfuser pendant 30 minutes.

Entyvio ne contient pas de conservateurs. Une fois reconstituée, la solution à perfuser doit être utilisée aussi vite que possible. Cependant, si nécessaire, elle pourra être conservée jusqu'à 24 heures : ce délai de 24 heures peut inclure une conservation de 12 heures entre 20°C et 25°C ; au-delà de ce délai, la conservation doit se faire entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler. Ne pas conserver une quantité non utilisée de la solution à perfuser en vue de la réutiliser.

Chaque flacon est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.