SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

Vedolizumab is een gehumaniseerd IgG_1-monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) door middel van recombinante DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen Entyvio 108 mg bevat 1,48 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Kleurloze tot gele oplossing met een pH van 6,5 ± 0,3 en een osmolaliteit van 315–430 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

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

Ziekte van Crohn

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Herbehandeling en gemiste dosis (doses)
Als de behandeling met vedolizumab s.c. wordt onderbroken of als een patiënt een geplande dosis (of meerdere doses) van vedolizumab s.c. niet krijgt, moet de patiënt worden geadviseerd om de volgende subcutane dosis zo snel mogelijk te injecteren en vervolgens om de 2 weken daarna.

In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 46 weken. Werkzaamheid werd opnieuw bereikt zonder evidente toename aan bijwerkingen of reacties op de injectieplaats na de herstart van de behandeling met vedolizumab s.c. (zie rubriek 4.8).

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

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

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheidsreacties

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

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

Infecties

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

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

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

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

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

Maligniteiten

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

Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van *biologicals*

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

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

Levende en orale vaccins

In een placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde een enkele dosis van 750 mg vedolizumab niet in een daling van de percentages van beschermende immuniteit voor het hepatitis B-virus bij personen die met 3 doses van recombinant hepatitis B-oppervlakteantigeen intramusculair waren gevaccineerd. Personen die aan vedolizumab waren blootgesteld, hadden lagere seroconversiepercentages na toediening van een gedood, oraal choleravaccin. De invloed op andere orale en nasale vaccins is niet bekend. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. Patiënten die

met vedolizumab worden behandeld, mogen niet-levende vaccins blijven krijgen. Er zijn geen gegevens over de secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die vedolizumab krijgen. Toediening van het influenzavaccin moet met een injectie worden gegeven, in overeenstemming met de gebruikelijke, klinische praktijk. Andere levende vaccins kunnen tegelijkertijd met vedolizumab worden toegediend, maar dan uitsluitend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Inductie van remissie van ziekte van Crohn

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

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

Natriumgehalte

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

Polysorbaat 80-gehalte

Dit geneesmiddel bevat 1,48 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde pen of voorgevulde spuit met Entyvio 108 mg.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

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

Vaccinaties

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Pneumonie, *Clostridium difficile*-infectie, bronchitis, gastro-enteritis, bovenste-luchtweginfectie, griep, sinusitis, faryngitis, *herpes zoster*
	Soms	Ademhalingsweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reactie, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten
	Niet bekend	Interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Anaal abces, anale fissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroïden
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverenzym verhoogd
	Zeer zelden	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtzweet, acne
	Soms	Folliculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie, vermoeidheid, injectieplaatsreacties
	Soms	Koude rillingen, het koud hebben

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

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

Infecties

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

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

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

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

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

In klinische onderzoeken met vedolizumab i.v. en s.c. was het percentage infecties bij met vedolizumab behandelde patiënten die een BMI van 30 kg/m^2 en meer hadden, hoger dan bij diegenen met een BMI minder dan 30 kg/m^2.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

essentiële rol bij migratie van T-lymfocyten naar de weefsels van het maag-darmkanaal. Vedolizumab bindt niet aan en remt evenmin de functie van de $\alpha_4\beta_1$- en $\alpha_E\beta_7$-integrines.

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

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

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

Immunogeniciteit

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colitis ulcerosa – vedolizumab voor intraveneuze toediening

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

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

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in week 6 van GEMINI 1

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

*p < 0,0001
†p ≤ 0,001
‡p < 0,05
§Klinische remissie: Complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt
¶Mucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt

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

In GEMINI 1 kregen 2 cohorten van patiënten vedolizumab in week 0 en week 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 373 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar 1 van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg

vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Vanaf week 6 moesten patiënten die een klinische respons hadden bereikt en die corticosteroïden kregen starten met een afbouwschema voor corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. Tabel 3 geeft de resultaten voor de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 52 van GEMINI 1

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

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen in week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.
†p < 0,0001
‡p < 0,001
§p < 0,05
¶Duurzame klinische respons: klinische respons in week 6 en 52
#Duurzame klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 52
♠Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 72 voor placebo, n = 70 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 73 voor vedolizumab om de 4 weken

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

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa - vedolizumab voor subcutane toediening

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

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

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

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

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

Tabel 4. Werkzaamheidresultaten in week 52 van VISIBLE 1

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

[a]Eindpunten worden gepresenteerd in de volgorde waarin hiërarchische testen zijn uitgevoerd ter controle op Type 1-fouten op 5%.
[b]De placebogroep omvat de proefpersonen die in week 0 en week 2 vedolizumab i.v. ontvingen en werden gerandomiseerd en vanaf week 6 tot en met week 52 placebo ontvingen.
[c]De schatting van het behandelverschil en de p-waarde voor alle eindpunten is gebaseerd op de methode Cochrane-Mantel-Haenszel.
[d]Klinische remissie: complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt in week 52.
[e]Mucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt.
[f]Duurzame klinische respons: klinische respons in week 6 en 52.
[g]Duurzame klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 52.
[h]Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en die het gebruik van corticosteroïden hadden gestaakt en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten dat bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, bedroeg n = 24 voor placebo, n = 45 voor vedolizumab s.c. en n = 21 voor vedolizumab i.v.
NS = niet significant (2-zijdige p-waarde > 0,05).

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

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

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

[a]Het aantal patiënten bij wie eerdere behandeling met een TNFα-antagonist had gefaald en die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, was n = 12 voor placebo en n = 22 voor vedolizumab s.c.
[b]Het aantal patiënten dat nog niet eerder was behandeld met een TNFα-antagonist en die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, was n = 12 voor placebo en n = 23 voor vedolizumab s.c.

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

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

Klinische remissie in het open-label vervolgonderzoek werd gedefinieerd als een partiële Mayo-score van ≤ 2 en geen enkele individuele subscore > 1 punt.

In dit open-label vervolgonderzoek werd klinische remissie waargenomen bij patiënten met colitis ulcerosa tot 264 weken.

Van de patiënten die VISIBLE 1 voltooiden en vedolizumab kregen als subcutane onderhoudsbehandeling, bedroeg het percentage klinische remissie na 100 weken behandeling 75,4% (52/69).

Van de patiënten die VISIBLE 1 voltooiden en vedolizumab kregen als intraveneuze onderhoudsbehandeling, bedroeg het percentage klinische remissie na 100 weken behandeling (52 weken intraveneuze behandeling en 48 weken subcutane behandeling) 68,6% (24/35).

Patiënten in VISIBLE 1 die tegen week 6 geen klinische respons vertoonden, ontvingen een derde dosis van 300 mg vedolizumab per intraveneuze infusie in week 6. Van de patiënten die een derde dosis van 300 mg vedolizumab per intraveneuze infusie ontvingen in week 6, bereikte 79,7% (114/143) een klinische respons tegen week 14. Patiënten die een klinische respons vertoonden tegen week 14, kwamen in aanmerking voor deelname aan het open-label vervolgonderzoek en ontvingen 108 mg vedolizumab s.c. om de 2 weken. Van deze patiënten bedroeg na 62 weken behandeling (14 weken intraveneuze behandeling en 48 weken subcutane behandeling) het percentage klinische remissie 35,5% (38/107).

Patiënten in VISIBLE 1 die voortijdig stopten wegens falen van de behandeling kwamen eveneens in aanmerking voor deelname aan het open-label vervolgonderzoek en ontvingen subcutaan vedolizumab 108 mg eenmaal per week. Na 48 weken subcutane behandeling in het open-label vervolgonderzoek bedroeg het percentage klinische remissie 16,0% (4/25).

Ziekte van Crohn – vedolizumab voor intraveneuze toediening

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

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

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

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

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

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

*p < 0,05
†niet statistisch significant
‡secundair eindpunt te beschouwen als exploratief met vooraf vastgelegde statistische testprocedure
§niet statistisch significant, waardoor de andere eindpunten niet statistisch zijn getest
¶n = 157 voor placebo en n = 158 voor vedolizumab
#Aanhoudende klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 10
^Exploratief eindpunt

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2 in week 52

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

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen in week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.
†p < 0,001
‡p < 0,05
§Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 82 voor placebo, n = 82 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 80 voor vedolizumab om de 4 weken
¶Duurzame klinische remissie: klinische remissie bij ≥ 80% van de onderzoeksbezoeken, met inbegrip van het laatste bezoek (week 52)

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

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

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

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

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

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 46% van de patiënten na 28 weken en bij 41% van de patiënten na 52 weken.

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

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

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

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

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

Tabel 8 geeft de geëvalueerde resultaten van de primaire en secundaire eindpunten weer.
Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten van VISIBLE 2 in week 52

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

*Eindpunten worden gepresenteerd in de volgorde waarin de hiërarchische testen zijn uitgevoerd ter controle op Type 1-fouten op 5%.
†De placebogroep omvatte de proefpersonen die in week 0 en week 2 vedolizumab i.v. ontvingen en werden gerandomiseerd om placebo te ontvangen vanaf week 6 tot en met week 52.
‡Schatting van behandelverschil en de p-waarde voor alle eindpunten is gebaseerd op de methode Cochrane-Mantel-Haenszel.
§Klinische remissie: CDAI-score ≤ 150 in week 52.
#Verbeterde klinische respons: afname ≥ 100 punten in CDAI-score t.o.v. de aanvangsscore (week 0) in week 52.
**Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten die het gebruik van corticosteroïden hadden gestaakt en in week 52 in klinische remissie waren. Het aantal patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten, bedroeg n = 44 voor placebo en n = 95 voor vedolizumab s.c.
††Klinische remissie (CDAI-score ≤ 150 in week 52) bij TNFα-antagonistnaïeve patiënten (n = 63 placebo; n = 107 vedolizumab s.c.
‡‡nominale p-waarde.
NS = niet significant (2-zijdige p-waarde > 0,05).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinische remissie in het open-label vervolgonderzoek werd gedefinieerd als een score van < 4 punten op de Harvey-Bradshaw-index (HBI).

In dit open-label vervolgonderzoek werd klinische remissie waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn tot 264 weken.

Van de patiënten die VISIBLE 2 voltooiden en vedolizumab kregen als subcutane onderhoudsbehandeling, bedroeg het percentage klinische remissie na 100 weken behandeling (intraveneuze inductie gevolgd door subcutane onderhoudsbehandeling) in het open-label-vervolgonderzoek 58,2% (92/158).

Patiënten in VISIBLE 2 die in week 6 geen klinische respons bereikten, kregen in week 6 een derde dosis vedolizumab 300 mg toegediend via intraveneuze infusie. Van de patiënten die in week 6 een derde dosis vedolizumab 300 mg via intraveneuze infusie kregen, bereikte 65,1% (125/192) een klinische respons in week 14. Patiënten die in week 14 een klinische respons bereikten, kwamen in aanmerking voor deelname aan het open-label vervolgonderzoek en ontvingen subcutaan vedolizumab 108 mg eenmaal per 2 weken. Van deze patiënten bedroeg na 62 weken behandeling (14 weken intraveneuze behandeling en 48 weken subcutane behandeling) het percentage klinische remissie 49,2% (58/118).

Patiënten in VISIBLE 2 die voortijdig stopten wegens falen van de behandeling kwamen eveneens in aanmerking voor deelname aan het open-label-vervolgonderzoek en ontvingen subcutaan vedolizumab 108 mg eenmaal per week. Na 48 weken subcutane behandeling in het open-label vervolgonderzoek bedroeg het percentage klinische remissie 17,6% (12/68).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

Distributie

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

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

Eliminatie

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

Lineariteit

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

Speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E 330)
Natriumcitraatdihydraat (E 331)
L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
L-argininehydrochloride
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

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

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

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

De voorgevulde pen voor subcutane toediening van vedolizumab is een wegwerpsysteem voor het mechanisch toedienen van een enkele dosis medicatie. Elke voorgevulde pen is voorzien van een automatische naaldbeveiliging die wordt geactiveerd en die over de naald vergrendelt zodra de pen van de injectieplaats wordt weggenomen.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor toediening

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

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

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

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

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

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

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/14/923/002: 1 voorgevulde spuit
EU/1/14/923/003: 2 voorgevulde spuiten
EU/1/14/923/004 Multiverpakking: 6 (6 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten

Entyvio 108 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/14/923/005: 1 voorgevulde pen
EU/1/14/923/006: 2 voorgevulde pennen
EU/1/14/923/007: 6 voorgevulde pennen

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014
Datum van laatste verlenging: 12 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026

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