

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 300 mg ta' vedolizumab.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 60 mg ta' vedolizumab.

Vedolizumab huwa antikorp monoklonali IgG₁ umanizzat magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) b'teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab jew trab magħqud lajofilizzat ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kolite ulċerattiva

Entyvio huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat, ma baqgħux jirrispondu, jew kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għall-antagonist tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur alpha (TNF α - *tumour necrosis factor-alpha*).

Marda ta' Crohn

Entyvio huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat, ma baqgħux jirrispondu, jew kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għall-antagonist tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur alpha (TNF α - *tumour necrosis factor-alpha*).

Pawċite

Entyvio huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'pawċite kronika attiva b'mod moderat sa sever, li għamlu proktokolektomija u anastomożi anali tal-borża tal-ileu għal kolite ulċerattiva, u kellhom rispons inadegwat jew tilfu r-rispons għal terapija bl-antibijotiċi.

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn professjonisti fil-kura tas-saħħa speċjalisti b'esperjenza fid-dijanjożi u l-kura ta' kolite ulċerattiva, tal-marda ta' Crohn jew pawċite (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif.

Požoloġija

Kolite ulċerattiva

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' vedolizumab fil-vini huwa 300 mg mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vini f'gimghat 0, 2 u 6 u minn hemm 'il quddiem kull 8 gimghat.

Terapija għall-pazjenti b'kolite ulċerattiva għandha tiġi mwaqqfa jekk ma tkun osservata l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sa gimgha 10 (ara sezzjoni 5.1).

Xi pazjenti li kellhom tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn żieda fil-frekwenza ta' dożaġġ għal 300 mg vedolizumab fil-vini kull 4 gimghat.

F'pazjenti li jkunu rrispondew għall-kura b'vedolizumab, kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa u/jew imwaqqfa skont l-istandard tal-kura.

Kura mill-ġdid

Jekk it-terapija tiġi interrotta u hemm bżonn li l-kura b'vedolizumab fil-vini tinbeda mill-ġdid, jista' jiġi kkunsidrat dożaġġ ta' kull 4 gimghat (ara sezzjoni 5.1). Il-perjodu ta' interruzzjoni tal-kura fil-provi kliniċi estenda sa sena. L-effikaċja reġgħet intlaħqet bl-ebda żieda evidenti fir-reazzjonijiet avversi jew fir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni matul kura mill-ġdid b'vedolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Marda ta' Crohn

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' vedolizumab fil-vini huwa 300 mg mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vini f'gimghat 0, 2 u 6 u minn hemm 'il quddiem kull 8 gimghat.

Pazjenti bil-marda ta' Crohn, li ma wrewx rispons jistgħu jibbenefikaw minn doża ta' vedolizumab fil-vini f'gimgha 10 (ara sezzjoni 4.4). It-terapija għandha titkompla kull 8 gimghat minn gimgha 14 f'pazjenti li rrispondew. Terapija għall-pazjenti bil-marda ta' Crohn għandha tiġi mwaqqfa jekk ma tkun osservata l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sa gimgha 14 (ara sezzjoni 5.1).

Xi pazjenti li kellhom tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn żieda fil-frekwenza ta' dożaġġ għal vedolizumab fil-vini 300 mg kull 4 gimghat.

F'pazjenti li jkunu rrispondew għall-kura b'vedolizumab, kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa u/jew imwaqqfa skont l-istandard tal-kura.

Kura mill-ġdid

Jekk it-terapija tiġi interrotta u hemm bżonn li l-kura b'vedolizumab fil-vini tinbeda mill-ġdid, jista' jiġi kkunsidrat dożaġġ ta' kull 4 gimghat (ara sezzjoni 5.1). Il-perjodu ta' interruzzjoni tal-kura fil-provi kliniċi estenda sa sena. L-effikaċja reġgħet intlaħqet bl-ebda żieda evidenti fir-reazzjonijiet avversi jew fir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni matul kura mill-ġdid b'vedolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Pawċite

Il-kors bid-doża rakkomandata ta' vedolizumab li jingħata ġol-vini huwa 300 mg mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini f'0, 2 u 6 gimghat u mbagħad kull 8 gimghat.

Il-kura b'vedolizumab għandha tinbeda b'mod parallel ma' antibijotiku ta' standard ta' kura (eż. erba' gimghat ta' ciprofloxacina) (ara sezzjoni 5.1).

It-twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat jekk ma tiġi osservata l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku għal 14-il gimgha ta' kura b'vedolizumab.

Kura mill-ġdid

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-kura mill-ġdid f'pazjenti b'pawċite.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett tal-età (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku

Vedolizumab ma ġiex studjat f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistgħu jsiru l-ebda rakkomandazzjonijiet ta' doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vedolizumab fit-tfal minn età ta' 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Entyvio 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa għall-użu fil-vini biss. Għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar, qabel ma jingħata fil-vini.

Entyvio 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul u wara l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi severi bħal tuberkułosi (TB), sepsi, ċitomegalovirus, listerosi, u infezzjonijiet opportunistiċi bħal Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML - *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Vedolizumab fil-vini għandu jingħata f'ambjent ta' kura medika mgħammar biex jippermetti ġestjoni ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu anafilassi, jekk iseħħu. Monitoraġġ xieraq u sostenn mediku għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat meta jingħata vedolizumab fil-vini. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu osservati kontinwament matul kull infużjoni. Għall-ewwel 2 infużjonijiet, dawn għandhom jiġu osservati wkoll għal madwar sagħtejn wara li titlesta l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta. Għall-infużjonijiet sussegwenti kollha, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal madwar siegħa wara li titlesta l-infużjoni.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Fi studji kliniċi, kienu rrapportati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - *infusion-related reactions*) u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li l-maġġoranza tagħhom kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom (ara sezzjoni 4.8).

Jekk isseħħ IRR severa, reazzjoni anafilattika, jew reazzjoni severa oħra, l-għoti ta' Entyvio għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda kura xierqa (eż., *epinephrine* u *antihistamines*) (ara sezzjoni 4.3).

Jekk isseħħ IRR ħafifa sa moderata, ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf u tista' tinbeda kura xierqa. Ladarba l-IRR ħafifa jew moderata tbatti, kompli l-infużjoni. It-tobba għandhom jikkunsidraw kura minn qabel (eż., b'*antihistamine*, *hydrocortisone* u/jew *paracetamol*) qabel l-infużjoni li jmiss għall-pazjenti bi storja ta' IRR ħafifa sa moderata għal vedolizumab, sabiex jiġu minimizzati r-riskji tagħhom (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Vedolizumab huwa antagonist ta' integrin selettiv għall-musrana bl-ebda attività immunosoppressiva sistemika identifikata (ara sezzjoni 5.1).

It-tobba għandhom ikunu konxji dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi jew infezzjonijiet li għalihom il-musrana hija barriera difensiva (ara sezzjoni 4.8). Kura b'vedolizumab m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi severi qabel l-infezzjonijiet ikunu kkontrollati, u t-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni severa waqt kura kronika b'vedolizumab. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' vedolizumab f'pazjenti b'infezzjoni kronika severa kkontrollata jew bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti severi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-infezzjonijiet qabel, matul u wara l-kura.

Vedolizumab huwa kontraindikata f'pazjenti b'tuberkulosi attiva (ara sezzjoni 4.3). Qabel tinbeda l-kura b'vedolizumab, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal tuberkulosi skont il-prattika lokali. Jekk tiġi dijanjostikata tuberkulosi moħbija, għandha tinbeda kura xierqa b'kura kontra t-tuberkulosi skont rakkomandazzjonijiet lokali, qabel ma jinbeda vedolizumab. F'pazjenti dijanjostikati b'TB waqt li jkunu qed jirċievu terapija ta' vedolizumab, it-terapija ta' vedolizumab għandha titwaqqaf sakemm l-infezzjoni tat-TB tfieq.

Xi antagonisti ta' integrin u xi sustanzi immunosoppressivi sistemici ġew assoċjati ma' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), li hija infezzjoni opportunistika rari u ħafna drabi fatali kkawżata mill-virus John Cunningham (JC). Billi jehel mal-integrin $\alpha_4\beta_7$ preżenti fuq limfoċiti li jfittxu l-musrana, vedolizumab jeżerċita effett immunosoppressiv speċifiku tal-musrana. Għalkemm ma kien osservat l-ebda effett immunosoppressiv sistemiku f'individwi f'saħħithom l-effetti fuq il-funzjoni sistemika tas-sistema immuni f'pazjenti b'marda infjammatorja tal-musrana (*inflammatory bowel disease*) mhux magħrufa.

Professjonisti fil-kura tas-saħħa għandhom jimmonitorjaw pazjenti fuq vedolizumab għal kull sinjal u sintomu newroloġiku ġdid jew li qed jirkada u jekk isseħħu għandu jiġi kkunsidrat riferiment għand newrologu. Jekk tiġi suspettata PML, il-kura b'vedolizumab għandha tinzamm; jekk tiġi kkonfermata, il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

Tumuri malinni

Ir-riskju ta' tumuri malinni jiżdied f'pazjenti b'kolite ulerattiva u bil-marda ta' Crohn. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni (ara sezzjoni 4.8).

Użu preċedenti u fl-istess waqt ta' prodotti bijoloġiċi

Mhux disponibbli dejta minn provi kliniċi dwar vedolizumab għal pazjenti kkurati minn qabel b'natalizumab jew rituximab. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' vedolizumab f'dawn il-pazjenti.

Pazjent esposti minn qabel għal natalizumab normalment għandhom jistennew minimu ta' 12-il ġimgħat qabel ma jibdew terapija b'vedolizumab, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor mill-kondizzjoni klinika tal-pazjent.

Mhux disponibbli dejta minn provi kliniċi dwar l-użu ta' vedolizumab flimkien ma' immunosoppressivi bijoloġiċi. Għalhekk, l-użu ta' vedolizumab f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat.

Vaċċini ħajjin u orali

Fi studju kkontrollat bil-plaċebo ta' voluntiera f'saħħithom, doża waħda ta' 750 mg ta' vedolizumab ma naqqsitx ir-rati ta' immunità protettiva għall-virus tal-epatite B f'pazjenti li kienu mlaqqma fil-muskoli bi 3 dozi tas-*surface antigen* rikombinanti tal-epatite B. Individwi esposti għal vedolizumab kellhom rati aktar baxxi ta' serokonverżjoni wara li rċewew vaċċin mejjet tal-kolera mill-halq. L-impatt fuq vaċċini orali u nażali oħra mhux magħruf. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida ta' tilqim kurrenti qabel tinbeda terapija ta' vedolizumab. Pazjenti li jirċievu kura ta' vedolizumab jistgħu jibqgħu jirċievu vaċċini mhux ħajjin. M'hemm l-ebda dejta dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu vedolizumab. L-għoti tal-vaċċin tal-influenza għandu jkun permezz ta' injezzjoni konformi mal-prattika klinika tas-soltu. Vaċċini ħajjin oħra jistgħu jingħataw flimkien ma' vedolizumab biss jekk ikun ċar li l-benefiċċji huma akbar mir-riskji.

Induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn

Induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn tista' tiegħu sa 14-il ġimgħa f'xi pazjenti. Ir-raġunijiet għal dan mhumiex magħrufa kompletament u hemm possibbiltà li huma relatati mal-mekkaniżmu ta' azzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat, b'mod partikolari f'pazjenti b'marda attiva severa fil-linja bażi li ma kinux ikkurati qabel b'antagonisti ta' TNF α . (ara wkoll sezzjoni 5.1.)

Analizi esploratorja tas-sottogrupp mill-provi kliniċi fil-marda ta' Crohn tissuggerixxi li vedolizumab mogħti lill-pazjenti mingħajr kura b'kortikosteroidi fl-istess waqt jista' jkun inqas effettiv għall-induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn milli f'dawk il-pazjenti li ġa jkunu qed jirċievu kortikosteroidi fl-istess waqt (irrispettivament minn immunomodulatorji fl-istess waqt; ara sezzjoni 5.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Vedolizumab kien studjat f'pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn bl-għoti fl-istess waqt ta' kortikosteroidi, immunomodulatori (azathioprine, 6-mercaptopurine, u methotrexate), u aminosalicylates. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li l-għoti fl-istess waqt ta' sustanzi bħal dawn ma kellha l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vedolizumab.

F'pazjenti adulti b'pawċite, vedolizumab ingħata flimkien mal-antibijotiċi (ara sezzjoni 5.1). Il-farmakokinetika ta' vedolizumab f'pazjenti b'pawċite ma gietx studjata (ara sezzjoni 5.2).

L-effett ta' vedolizumab fuq il-farmakokinetika ta' komposti mediċinali li jingħataw flimkien b'mod komuni ma gietx studjat.

Tilqim

Vaċċini ħajjin, b'mod partikolari vaċċini orali ħajjin, għandhom jintużaw b'kawtela flimkien ma' vedolizumab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala' u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala u biex ikomplu jużawh għal mill-inqas 18-il ġimgħa wara l-aħħar kura.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' vedolizumab f'nisa tqal.

Fi studju żgħir ta' osservazzjoni prospettiv, ir-rata ta' difetti kbar tat-twelid kienet ta' 7.4% f'99 mara b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn ittrattati b'vedolizumab u 5.6% f'76 mara b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn ittrattati b'sustanzi bijoloġiċi oħra (riskju relattiv (RR, *relative risk*) aġġustat ta' 1.07, Intervall ta' Kunfidenza (CI, *Confidence Interval*) ta' 95%: 0.33, 3.52).

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax vedolizumab waqt it-tqala sakemm il-benefiċċji ma jkunux akbar b'mod ċar mir-riskju potenzjali għall-omm u għall-fetu.

Treddigh

Vedolizumab ġie osservat fil-ħalib tal-bniedem. L-effett ta' vedolizumab fit-trabi mreddgħa, u l-effetti fuq il-prodozzjoni tal-ħalib mhumiex magħrufa. Fi studju dwar it-treddigh bil-ħalib biss li evalwa l-konċentrazzjoni ta' vedolizumab fil-ħalib tas-sider ta' nisa li jreddgħu li għandhom kolite ulċerattiva jew marda ta' Crohn attiva u li jirċievu vedolizumab, il-konċentrazzjoni ta' vedolizumab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem kienet bejn wieħed u ieħor 0.4% sa 2.2% tal-konċentrazzjoni fis-serum tal-omm miksuba minn studji storiċi ta' vedolizumab. Id-doża medja stmata ta' kuljum ta' vedolizumab mittieħda mit-trabi kienet ta' 0.02 mg/kg/jum, li hija madwar 21% tad-doża medja ta' kuljum meħuda mill-omm u aġġustata għall-piż tal-ġisem.

L-użu ta' vedolizumab f'nisa li qed iredgħu għandu jqis l-benefiċċju tat-terapija għall-omm u r-riskji potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' vedolizumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili ma ġewx evalwati b'mod formali fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vedolizumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, peress li kien irrappurtat sturdament f'numru żgħir ta' pazjenti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite, influwenza u sinožite), uġiġħ ta' ras, tqalligh, deni, għeja, sogħla u artralġja.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (b'sintomi bħal qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, urtikarja, fwawar, raxx, u žieda fil-pressjoni tad-demem u fir-rata tat-taħbit tal-qalb) ukoll ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'vedolizumab.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi li ġejja hija bbażata fuq esperjenza minn provi kliniċi u dik ta' wara t-tqegħid fis-suq u huma mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi. Fil-klassijiet tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Reazzjoni(jiet) avversa(i) |
|--|------------------|--|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni hafna | Nażofaringite |
| | Komuni | Pnewmonja, Infezzjoni ta' <i>clostridium difficile</i> , Bronkite, Gastroenterite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Influwenza, Sinožite, Faringite, <i>Herpes zoster</i> |
| | Mhux komuni | Infezzjoni fl-apparat respiratorju, Kandidajasi vulvovaġinali, Kandidajasi orali |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | Rari hafna | Reazzjoni anafilattika, Xokk anafilattiku |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni hafna | Ugħigh ta' ras |
| | Komuni | Parasteżija |
| Disturbi fl-għajnejn | Mhux komuni | Vista mċajpra |
| Disturbi vaskulari | Komuni | Pressjoni għolja |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni | Ugħigh fil-halq u fil-faringi, Kongestjoni fl-immieher, Soghla |
| | Mhux magħrufa | Marda tal-interstizju tal-pulmun |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni | Axxess anali, Qsim anali, Tqalligh, Dispepsja, Stitikezza, Distensjoni addominali, Gass, Murliti, Emorragija fir-rektum* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Komuni | Raxx, Ħakk, Ekżema, Eritema, Għaraq bil-lejl, Akne |
| | Mhux komuni | Follikulite |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni hafna | Artralġja |
| | Komuni | Spażmi fil-muskoli, Ugħigh fid-dahar, Dgħufija fil-muskoli, Gheja, Ugħigh fl-estremità |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni | Deni, Reazzjoni relatata mal-infużjoni (astenija* u skonfort fis-sider*), Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni (inkluz: Ugħigh fis-sit tal-infużjoni u Irritazzjoni fit-sit tal-infużjoni) |
| | Mhux komuni | Tertir, Thoss il-bard |
| *Irrappurtat fl-istudju EARNEST dwar il-pawċite | | |

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fl-istudji kkontrollati GEMINI 1 u 2 (kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn), 4% tal-pazjenti kkurati b'vedolizumab fil-vini u 3% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo kellhom reazzjoni avversa definita mill-investigatur bħala reazzjoni relatata mal-infuzjoni (IRR - *infusion-related reaction*) (ara sezzjoni 4.4). L-ebda Terminu Ppreferut individwali rrapportat bħala IRR ma sehh b'rata oghla minn 1%. Il-maġġoranza ta' IRRs kienu hfief jew moderati fl-intensità u < 1% wasslu għal waqfien tal-kura tal-istudju. Wara l-infuzjoni l-IRRr osservati ġeneralment għaddew bl-ebda intervent jew b' intervent minimu. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni sehhew fl-ewwel saghtejn. Minn dawk il-pazjenti li kellhom reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, dawk iddożati b'vedolizumab fil-vini kellhom aktar reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni fl-ewwel saghtejn meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo b'reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ma kinux serji u sehhew waqt l-infuzjoni jew fl-ewwel siegħa wara li tlestiet l-infuzjoni.

Reazzjoni avversa serja waħda ta' IRR kienet irrappurtata f'pazjent bil marda ta' Crohn matul it-tieni infuzjoni (sintomi rrapportati kienu qtugħ ta' nifs, bronkospażmu, urtikarja, fwawar, raxx, u žieda fil-pressjoni tad-demem u fir-rata tal-qalb) u kien immanigġjat b'suċċess permezz ta' twaqqif tal-infuzjoni u kura b'antistamina u b'hydrocortisone fil-vini. F'pazjenti li rċewew vedolizumab fil-vini f'gimghat 0 u 2 segwit minn plaċebo, ma kienet osservata l-ebda žieda fir-rata ta' IRR b'kura mill-ġdid b'vedolizumab fil-vini wara telf ta' rispons.

Fi studju kkontrollat EARNEST (pawċite) b'vedolizumab li jingħata ġol-vini, kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż IRRs fi 3 minn 51 individwu (5.9%) fil-grupp ta' vedolizumab u 2 minn 51 individwu (3.9%) fil-grupp tal-plaċebo. It-Termini Ppreferuti individwali kienu jinkludu ulċerazzjoni tal-ħalq, nefħa, edema periferali, skonfort fis-sider, astenija, korriment akut tal-kliewi, disturb ta' mblukkar fil-passaġġ respiratorju u fwawar. L-avvenimenti kollha kienu rrapportati bħala hfief sa moderati fl-intensità, l-ebda minnhom ma kienu kkunsidrati serji u l-ebda ma rriżultaw fit-twaqqif tal-istudju.

Infezzjonijiet

Fl-istudji kkontrollati GEMINI 1 u 2 (kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn) b'vedolizumab fil-vini, ir-rata ta' infezzjonijiet kienet ta' 0.85 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab u ta' 0.70 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati bil-plaċebo. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'nażofaringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, sinožite, u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew fuq vedolizumab wara li fieqet l-infezzjoni.

Fl-istudji kkontrollati GEMINI 1 u 2 b'vedolizumab fil-vini, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.07 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab u ta' 0.06 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati bil-plaċebo. Maż-żmien, ma kien hemm l-ebda žieda sinifikanti fir-rata ta' infezzjonijiet serji.

Fl-istudju kkontrollat EARNEST (pawċite) b'vedolizumab li jingħata ġol-vini, 1 minn 51 individwu biss (2.0%) fil-grupp ta' vedolizumab esperjenzaw infezzjoni serja ta' gastroenterite. L-individwu ddaħħal l-isptar għal osservazzjoni, irkupra mill-avveniment u kompla l-istudju.

Fi studji kkontrollati u open-label (kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn) b'vedolizumab fil-vini fl-adulti, kienu rrapportati infezzjonijiet serji, li jinkludu tuberkuloži, sepsi (uħud fatali), sepsi kkawżat minn salmonella, meningite kkawżata minn listeria, u kolite kkawżata minn ċitomegalovirus.

Fi studji kliniċi b'vedolizumab fil-vini (kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn), ir-rata ta' infezzjonijiet f'pazjenti b'BMI ta' 30 kg/m² u aktar li kienu kkurati b'vedolizumab kienet oghla milli f'dawk b'BMI ta' inqas minn 30 kg/m².

Fi studji kliniċi b'vedolizumab fil-vini (kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn), għet irrappurtata inċidenza kemxejn oghla ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti kkurati b'vedolizumab li fil-passat kienu esposti għal terapija b'antagonist ta' TNF α meta mqabbla ma' pazjenti li qatt ma kienu hađu terapija b'antagonist ta' TNF α fil-passat.

Tumuri malinni

B'mod globali, riżultati mill-programm kliniku s'issa ma jissuggerixxux zieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'kura ta' vedolizumab; madankollu, in-numru ta' tumuri malinni kien żgħir u l-esponiment fit-tul kien limitat. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom għaddejjin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 10 mg/kg (madwar 2.5 darbiet id-doża rakkomandata) ingħataw fil-vini fi provi kliniċi. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità li tillimita id-doża fil-provi kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vedolizumab huwa immunosoppressiv bijoloġiku selettiv għall musrana. Huwa antikorp monoklonali umanizzat li jehel speċifikament mal integrin $\alpha_4\beta_7$, li huwa preżenti b'mod preferenzjali fuq limfoċiti *T helper* li jfittxu l-musrana. Billi jehel ma' $\alpha_4\beta_7$ fuq ċerti limfoċiti, vedolizumab jinibixxi t-twaħħil ta' dawn iċ-ċelluli mal-molekula-1 ta' twaħħil taċ-ċelluli ta' addressin fil-mukuża (MAdCAM-1 - *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), iżda mhux mal-molekula-1 ta' twaħħil taċ-ċelluli vaskulari (VCAM-1 - *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 fil-biċċa l-kbira hija preżenti fuq ċelluli tal-endotelju tal musrana u għandha rwol kritiku biex il-limfoċiti T isibu t-tessuti fl-apparat gastrointestinali. Vedolizumab ma jehilx ma', u lanqas jinibixxi l-funzjoni tal-integrins $\alpha_4\beta_1$ u $\alpha_E\beta_7$.

L-integrin $\alpha_4\beta_7$ huwa preżenti fuq sottosett diskret ta' limfoċiti *T helper* ta' memorja li preferenzjalment jemigraw fl-apparat gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*) u jikkawżaw infjammazzjoni li hija karatteristika ta' kolite ulċerattiva u tal-marda ta' Crohn, li t-tnejn huma kondizzjonijiet kroniċi infjammatorji medjati b'mod immunoloġiku tal-apparat GI. Vedolizumab inaqqas l-infjammazzjoni gastrointestinali f'pazjenti b'UC, CD u pawċite. L-inibizzjoni tal-interazzjoni ta' $\alpha_4\beta_7$ ma' MAdCAM-1 b'vedolizumab tipprevjeni t-transmigrazzjoni ta' limfoċiti *T helper* ta' memorja li jfittxu l-musrana minn ġol-endotelju vaskulari għat-tessut parenkimali fi primati mhux umani u induċiet elevazzjoni riversibbli ta' 3 darbiet ta' dawn iċ-ċelluli fid demm periferali. Il-prekursur ta' vedolizumab fil-ġrieden taffa l-infjammazzjoni gastrointestinali f'cotton-top tamarins (speċi ta' xadini żgħar) b'kolite, mudell ta' kolite ulċerattiva.

F'individwi f'saħħithom, pazjenti b'kolite ulċerattiva, jew pazjenti bil marda ta' Crohn, vedolizumab ma jelevax newtrofili, bażofili, eosinofili, limfoċiti *B-helper* u limfoċiti T ċitotossiċi, limfoċiti *T helper* ta' memorja totali, monoċiti jew *natural killer cells*, fid-demmi periferali u ma kienet osservata l-ebda lewkoċitosi.

Vedolizumab ma affettwax is-sorveljanza immuni u l-infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali f'Enċefalomijelite Awtoimmuni Sperimentali (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) fi primati mhux umani, mudell ta' sklerożi multipla. Vedolizumab m'affettwax risponsi immuni għal sfida antiġenika fid dermis u fil-muskoli (ara sezzjoni 4.4). B'kuntrast, vedolizumab inibixxa rispons immuni għal sfida antiġenika gastrointestinali f'voluntiera umani f'saħħithom (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

L-antikorpi għal vedolizumab jistgħu jiżviluppaw waqt il-kura b'vedolizumab li hafna minnhom huma newtralizzanti. Il-formazzjoni ta' antikorpi anti-vedolizumab hi assoċjata ma' zieda fit-tneħħija ta' vedolizumab u rati aktar baxxi ta' remissjoni klinika.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wara l-infużjoni ta' vedolizumab huma rrapportati f'individwi b'antikorpi anti-vedolizumab.

Effetti farmakodinamiċi

Fi provi kliniċi b'vedolizumab fil-vini f'dozi li varjaw minn 0.2 sa 10 mg/kg, fil-pazjenti kienet osservata saturazzjoni ta' > 95% tar-ricetturi $\alpha_4\beta_7$ fuq sottogruppi ta' limfoċiti li jiċċirkolaw involuti fis-sorveljanza immuni tal-musrana.

Vedolizumab ma affettwax il-passaġġ ta' CD4+ u CD8+ għal ġewwa s-CNS kif muri min-nuqqas ta' bidla fil-proporzjon ta' CD4+/CD8+ fil-fluwidu ċerebrospinali qabel u wara l-ġhoti ta' -vedolizumab f'voluntiera umani f'saħħithom. Din id-dejta hija konsistenti ma' investigazzjonijiet fi primati mhux umani li ma osservawx effetti fuq is-sorveljanza immuni tas-CNS.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kolite ulċerattiva

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab fil-vini għall-kura ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva b'attività moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ endoskopiku ta' ≥ 2) intwerew fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'ġimgħa 6 u ġimgħa 52 (GEMINI 1). Pazjenti rreġistrati kienu f'leww mill-inqas terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew l-antagonist ta' TNF α infliximab (inkluż pazjenti li ma rrispondewx primarjament). Kienu permessi dozi stabbli fl-istess waqt ta' aminosalicylates, kortikosteroidi u/jew immunomodulatori orali.

Għall-valutazzjoni tal-punti finali ta' ġimgħa 6, 374 pazjent kienu randomised b'mod double-blind (3:2) biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo f'ġimgħa 0 u ġimgħa 2. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku (definit b'hala tnaqqis fil-punteġġ Mayo shih ta' ≥ 3 punti u $\geq 30\%$ mil-linja bażi flimkien ma' tnaqqis fis-sottopunteġġ ta' fsada mir-rektum ta' punt wieħed jew sottopunteġġ assolut ta' fsada mir-rektum ta' \leq punt wieħed) f'ġimgħa 6. Tabella 2 turi r-rizultati tal-punti finali primarji u sekondarji evalwati.

Tabella 2. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 6 ta' GEMINI 1

| Punt Finali | Plaċebo n = 149 | Vedolizumab IV n = 225 |
|---------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Rispons kliniku | 26% | 47% * |
| Remissjoni klinika [§] | 5% | 17% [†] |
| Fejqaq tal-mukuża [¶] | 25% | 41% [‡] |

*p < 0.0001

†p ≤ 0.001

‡p < 0.05

§Remissjoni klinika: Punteġġ Mayo komplut ta' ≤ 2 punti u l-ebda sottopunteġġ individwali ta' > 1 punt

¶Fejqaq tal-mukuża: Sottopunteġġ endoskopiku Mayo ta' ≤ 1 punt

L-effett ta' benefiċċju ta' vedolizumab fuq ir-rispons kliniku, ir remissjoni u l-fejqaq tal-mukuża kien osservat kemm f'pazjenti bl-ebda esponiment minn qabel għall-antagonist ta' TNF α kif ukoll f'dawk li ma rrispondewx għal terapija minn qabel b'antagonist ta' TNF α .

F'GEMINI 1, 2 ko-orti ta' pazjenti rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u gimgha 2: pazjenti ta' ko-orti 1 kienu randomised biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo b'mod double-blind, u pazjenti ta' ko-orti 2 kienu kkurati b'vedolizumab 300 mg open-label. Biex tiġi evalwata l-effikaċja f'gimgha 52, 373 pazjenti minn ko-orti 1 u 2 li kienu kkurati b'vedolizumab u kienu kisbu rispons kliniku f'gimgha 6 kienu randomised b'mod double-blind (1:1:1) għal wiehed mill-korsijiet li ġejjin b'bidu f'gimgha 6: vedolizumab 300 mg kull 8 gimghat, vedolizumab 300 mg kull 4 gimghat, jew plaċebo kull 4 gimghat. Minn gimgha 6, pazjenti li kienu kisbu rispons kliniku u kienu qed jirċievu kortikosteroidi kienu meħtieġa jibdew inaqqsu l kortikosteroidi b'mod gradwali. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika f'gimgha 52. Tabella 3 turi r-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji evalwati.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 ta' GEMINI 1

| Punt Finali | Plaċebo n = 126 * | Vedolizumab IV | Vedolizumab IV |
|--|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | kull 8 gimghat n = 122 | kull 4 gimghat n = 125 |
| Remissjoni klinika | 16% | 42% [†] | 45% [†] |
| Rispons kliniku li jdum [¶] | 24% | 57% [†] | 52% [†] |
| Fejqaq tal-mukuża | 20% | 52% [†] | 56% [†] |
| Remissjoni klinika li ddum [#] | 9% | 20% [§] | 24% [‡] |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi [▲] | 14% | 31% [§] | 45% [†] |

*Il-grupp tal-plaċebo jinkludi dawk l-individwi li rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u gimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu plaċebo minn gimgha 6 sa gimgha 52.

†p < 0.0001

‡p < 0.001

§p < 0.05

¶Rispons kliniku li jdum: Rispons kliniku f'gimghat 6 u 52

#Remissjoni klinika li ddum: Remissjoni klinika f'gimghat 6 u 52

▲Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bazi li waqqfu l-kortikosteroidi b'bidu minn gimgha 6 u kienu f'remissjoni klinika f'gimgha 52. In-numru ta' pazjenti kien n = 72 għall-plaċebo, n = 70 għal vedolizumab kull 8 gimghat, u n = 73 għal vedolizumab kull 4 gimghat

Analizi esploratorja ipprovdi dejta addizzjonali dwar is-sottopopolazzjonijiet prinċipali studjati. Madwar terz tal-pazjenti ma kinux irrispondew għal terapija minn qabel b'antagonist ta' TNF α . Fost dawn il-pazjenti, 37% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 8 gimghat, 35% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 4 gimghat, u 5% li kienu qed jirċievu plaċebo kisbu remissjoni klinika f'gimgha 52. Titjib fir-rispons kliniku li jdum (47%, 43%, 16%), fejqaq tal-mukuża (42%, 48%, 8%), remissjoni

klinika li ddu (21%, 13%, 3%) u remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi (23%, 32%, 4%) kienu osservati fil-popolazzjoni li ma kinitx irrispondiet għal terapija minn qabel b'antagonist ta' TNF α ikkurata b'vedolizumab kull 8 ġimgħat, vedolizumab kull 4 ġimgħat u placebo, rispettivament.

Pazjenti li ma wrewx rispons f'ġimgħa 6 baqgħu fl-istudju u rċewew vedolizumab kull 4 ġimgħat. Rispons kliniku bl-użu tal-puntegġi parzjali Mayo intlaħaq f'ġimgħa 10 u ġimgħa 14 minn proporzjonijiet akbar ta' pazjenti fuq vedolizumab (32% u 39%, rispettivament) meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo (15% u 21%, rispettivament).

Pazjenti li ma baqgħux jirrispondu għal vedolizumab meta kkurati kull 8 ġimgħat thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċewew vedolizumab kull 4 ġimgħat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkiseb f'25% tal-pazjenti f'ġimgħa 28 u ġimgħa 52.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku wara li rċewew vedolizumab f'ġimgħa 0 u 2 u wara kienu randomised għal placebo (għal 6 sa 52 ġimgħa) u ma baqgħux jirrispondu thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċewew vedolizumab kull 4 ġimgħat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f'45% tal-pazjenti sa ġimgħa 28 u f'36% tal-pazjenti sa ġimgħa 52.

F'dan l-istudju ta' estensjoni open-label, il-benefiċċji ta' kura b'vedolizumab kif evalwat mill-puntegġ parzjali Mayo, remissjoni klinika, u rispons kliniku intwerew għal sa 196 ġimgħa.

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQOL - *Health related quality of life*) giet evalwata permezz ta' Kwestjonarju dwar il Marda Infjammatorja tal-Musrana (IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), strument speċifiku għall-marda, u SF-36 u EQ-5D, li huma miżuri ġeneriċi. Analizi esploratorja turi li kien osservat titjib klinikament sinifikanti għall-gruppi ta' vedolizumab, u t-titjib kien ogħla b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-grupp tal-placebo f'ġimgħa 6 u ġimgħa 52 fuq il-puntegġi EQ-5D u EQ-5D, is-sottoskali kollha ta' IBDQ (sintomi tal-musrana, funzjoni sistemika, funzjoni emozzjonali u funzjoni soċjali), u s-sottoskali kollha ta' SF-36 inkluż is-Sommarju tal-Komponent Fiziku (PCS - *Physical Component Summary*) u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (MCS - *Mental Component Summary*).

Marda ta' Crohn

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab fil-vini għall-kura ta' pazjenti adulti b'marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever (puntegġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn [CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*] ta' 220 sa 450) kienu evalwati f'2 studji (GEMINI 2 u 3). Pazjenti rreġistrati kienu f'fall mill-inqas terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew antagonisti ta' TNF α (inkluż pazjenti li ma rrispondewx primarjament). Kienu permessi dozi stabbli fl-istess waqt ta' kortikosteroidi, immunomodulatori u antibijotiċi orali.

L-Istudju GEMINI 2 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'ġimgħa 6 u ġimgħa 52. Il-pazjenti (n = 368) kienu randomised b'mod double-blind (3:2) biex jirċievu 2 dozi ta' vedolizumab 300 mg jew placebo f'ġimgħa 0 u ġimgħa 2. Iż-2 punti finali primarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika (definita bħala puntegġ ta' CDAI ta' ≤ 150 punt) f'ġimgħa 6 u l-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku msahħaħ (definit bħala tnaqqis ta' ≥ 100 punt fil-puntegġ ta' CDAI mil-linja bażi) f'ġimgħa 6 (ara Tabella 4).

GEMINI 2 kien jinkludi 2 ko-orti ta' pazjenti li rċewew vedolizumab f'ġimgħat 0 u 2: Pazjenti ta' ko-orti 1 kienu randomised biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew placebo b'mod double-blind, u pazjenti ta' ko-orti 2 kienu kkurati b'vedolizumab 300 mg open-label. Biex tiġi evalwata l-effikaċja f'ġimgħa 52, 461 pazjent minn ko-orti 1 u 2 kienu kkurati b'vedolizumab u kienu kisbu rispons kliniku (definit bħala tnaqqis ta' ≥ 70 punt fil-puntegġ ta' CDAI mil-linja bażi) f'ġimgħa 6, kienu randomised b'mod double-blind (1:1:1) għal wiehed mill-korsijiet li ġejjin b'bidu f'ġimgħa 6: vedolizumab 300 mg kull 8 ġimgħat, vedolizumab 300 mg kull 4 ġimgħat, jew placebo kull 4 ġimgħat. Pazjenti li wrew rispons kliniku f'ġimgħa 6 kienu meħtieġa jibdew inaqqsu l-kortikosteroidi b'mod gradwali. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika f'ġimgħa 52 (ara Tabella 5).

L-Istudju GEMINI 3 kien it-tieni studju randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-effikaċja f'gimgha 6 u gimgha 10 fis-sottogrupp ta' pazjenti definiti bhala li ma rrispondewx għal tal-inqas terapija konvenzjonali waħda u ma rrispondewx għal terapija b'antagonist ta' TNF α (inkluż dawk li primarjament ma rrispondewx) kif ukoll il-popolazzjoni globali, li kienet tinkludi wkoll pazjenti li ma rrispondewx għal mill-inqas terapija konvenzjonali waħda u qatt ma kienu ħadu terapija b'antagonist ta' TNF α . Il-pazjenti (n = 416), li kienu jinkludu madwar 75% tal-pazjenti li ma rrispondewx għal antagonist ta' TNF α , kienu randomised b'mod double-blind (1:1) biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo f'gimghat 0, 2, u 6. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika f'gimgha 6 fis-sottopopolazzjoni li ma rrispondietx għal antagonist ta' TNF α . Kif innutat f'Tabella 4, għalkemm Il-punt finali primarju ma ntlahaqx, l-analizi esploratorja turi li kienu osservati riżultati klinikament sinifikanti.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja għall-istudji GEMINI 2 u 3 f'gimgha 6 u gimgha 10

| Studju | Plaçebo | Vedolizumab IV |
|---|----------------|----------------------------|
| Studju GEMINI 2 | | |
| Remissjoni klinika, gimgha 6 | | |
| Globali | 7% (n = 148) | 15%* (n = 220) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α | 4% (n = 70) | 11% (n = 105) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 9% (n = 76) | 17% (n = 109) |
| Rispons kliniku msahħaħ, gimgha 6 | | |
| Globali | 26% (n = 148) | 31% [†] (n = 220) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α | 23% (n = 70) | 24% (n = 105) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 30% (n = 76) | 42% (n = 109) |
| Bidla ta' CRP fis-serum mil-linja bażi sa gimgha 6, medjan (mcg/mL) | | |
| Globali [‡] | -0.5 (n = 147) | -0.9 (n = 220) |
| Studju GEMINI 3 | | |
| Remissjoni klinika, gimgha 6 | | |
| Globali [‡] | 12% (n = 207) | 19% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α [¶] | 12% (n = 157) | 15% [§] (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 12% (n = 50) | 31% (n = 51) |
| Remissjoni klinika, gimgha 10 | | |
| Globali | 13% (n = 207) | 29% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α ^{¶,‡} | 12% (n = 157) | 27% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 16% (n = 50) | 35% (n = 51) |
| Remissjoni klinika sostnuta ^{#¶} | | |
| Globali | 8% (n = 207) | 15% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α ^{¶,‡} | 8% (n = 157) | 12% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 8% (n = 50) | 26% (n = 51) |
| Rispons kliniku msahħaħ, gimgha 6 | | |
| Globali [^] | 23% (n = 207) | 39% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α [‡] | 22% (n = 157) | 39% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel [^] | 24% (n = 50) | 39% (n = 51) |

*p < 0.05

[†]mhux statistikament sinifikanti

[‡]punt finali sekondarju għandu jiġi meqjus bhala esploratorju minn proċedura statistika ta' ittestjar speċifikata minn qabel

[§]mhux statistikament sinifikanti, għalhekk il-punti finali l-oħra ma kinux ittestjati statistikament

[¶]n = 157 għall-plaçebo u n = 158 għal vedolizumab

[#]Remissjoni klinika sostnuta: remissjoni klinika f'gimghat 6 u 10

[^]Punt finali Esploratorju

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja għal GEMINI 2 f'gimgha 52

| | Plaċebo n = 153* | Vedolizumab IV kull 8 gimghat n = 154 | Vedolizumab IV kull 4 gimghat n = 154 |
|---|---------------------|---|---|
| Remissjoni klinika | 22% | 39% [†] | 36% [‡] |
| Rispons kliniku msahħaħ | 30% | 44% [‡] | 45% [‡] |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi [§] | 16% | 32% [‡] | 29% [‡] |
| Remissjoni klinika li ddum [¶] | 14% | 21% | 16% |

*Il-grupp tal-plaċebo jinkludi daww l-individwi li rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u gimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu plaċebo minn gimgha 6 sa gimgha 52.

[†]p < 0.001

[‡]p < 0.05

[§]Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi li waqqfu l-kortikosteroidi b'bidu minn gimgha 6 u kienu f'remissjoni klinika f'gimgha 52. In-numru ta' pazjenti kien n = 82 għall-plaċebo, n = 82 għal vedolizumab kull 8 gimghat, u n = 80 għal vedolizumab kull 4 gimghat

[¶]Remissjoni klinika li ddum. Remissjoni klinika f'≥ 80% tal-visti tal-istudju inkluż il-vista finali (gimgha 52)

Analizi esploratorja eżaminat l-effetti ta' kortikosteroidi u immunomodulatorji fl-istess waqt fuq l-induzzjoni ta' remissjoni b'vedolizumab. Kura kkombinata, l-aktar notevoli b'kortikosteroidi fl-istess waqt, dehret li hija aktar effettiva biex tinduċi remissjoni fil-marda ta' Crohn minn vedolizumab waħdu jew flimkien ma' immunomodulatorji, li wriet differenza iżgħar mill-plaċebo fir-rata ta' remissjoni. Ir-rata ta' remissjoni klinika f'GEMINI 2 f'gimgha 6 kienet ta' 10% (differenza mill-plaċebo ta' 2%, CI ta' 95%: -6, 10) meta jingħata mingħajr kortikosteroidi meta mqabbel ma' 20% (differenza mill-plaċebo ta' 14%, CI ta' 95%: -1, 29) meta jingħata flimkien ma' kortikosteroidi. F'GEMINI 3 f'gimgha 6 u 10 ir-rati ta' remissjoni klinika rispettivi kienu ta' 18% (differenza mill-plaċebo ta' 3%, CI ta' 95%: -7, 13) u 22% (differenza mill-plaċebo ta' 8%, CI ta' 95%: -3, 19) meta jingħata mingħajr kortikosteroidi meta mqabbel ma' 20% (differenza mill-plaċebo ta' 11%, CI ta' 95%: 2, 20) u 35% (differenza mill-plaċebo ta' 23%, CI ta' 95%: 12, 33) rispettivament meta jingħata flimkien ma' kortikosteroidi. Dawn l-effetti ġew osservati kemm jekk ingħataw immunomodulatorji fl-istess waqt kif ukoll jekk le.

Analizi esploratorja ipprovdiet dejta addizzjonali dwar is sottopopolazzjonijiet prinċipali studjati. F'GEMINI 2, madwar nofs il-pazjenti ma kinux irrispondew għal terapija minn qabel b'antagonisti ta' TNF α . Fost dawn il-pazjenti, 28% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 8 gimghat, 27% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 4 gimghat, u 13% li kienu qed jirċievu plaċebo kisbu remissjoni klinika f'gimgha 52. Rispons kliniku msahħaħ intlaħaq f'29%, 38%, 21%, rispettivament, u remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi inkisbet f'24%, 16%, 0%, rispettivament.

Pazjenti li ma wrewx rispons f'gimgha 6 f'GEMINI 2 inżammu fl-istudju u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. Rispons kliniku msahħaħ kien osservata f'gimgha 10 u gimgha 14 għall-proporzjonijiet akbar ta' pazjenti fuq vedolizumab 16% u 22%, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti fuq plaċebo 7% u 12%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fir-remissjoni klinika bejn il-gruppi ta' kura f'dawn il-punti ta' żmien. Analizi ta' remissjoni klinika f'gimgha 52 f'pazjenti li ma kinux irrispondew f'gimgha 6 iżda kisbu rispons f'gimgha 10 jew gimgha 14 tindika li pazjenti b'CD li ma rrispondewx jistgħu jibbenefikaw minn doża ta' vedolizumab f'gimgha 10.

Pazjenti li ma baqgħux jirrispondu għal vedolizumab meta kkurati kull 8 gimghat f'GEMINI 2 thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f'23% tal-pazjenti f'gimgha 28 u fi 32% tal-pazjenti f'gimgha 52.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku wara li rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u 2 u wara kienu randomised għall-plaċebo (għal 6 sa 52 gimgha) u ma baqgħux jirrispondu thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f'46% tal-pazjenti sa gimgha 28 u f'41% tal-pazjenti sa gimgha 52.

F'dan l-istudju ta' estensjoni open-label, remissjoni klinika u rispons kliniku kienu osservati f'pazjenti sa 196 ġimgħa.

Analiżi esploratorja wriet li kien osservat titjib klinikament sinifikanti għal-gruppi ta' vedolizumab kull 4 ġimgħat u kull 8 ġimgħat f'GEMINI 2 u t-titjib kien oġġla b'mod sinifikanti meta mqabbel mal grupp tal-plaċebo mil-linja bażi sa ġimgħa 52 fuq il-puntegġi VAS EQ-5D u EQ-5D, il puntegġ IBDQ totali, u s-sottoskala IBDQ' ta' sintomi tal-musrana u tal-funzjoni sistemika.

Pawċite

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab li jingħata ġol-vini għall-kura ta' pazjenti adulti b'pawċite kronika ntwerew fi studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo li kien qed jevalwa l-effikaċja f'ġimgħa 14 u ġimgħa 34 (EARNEST). Il-pazjenti rreġistrati għaddeu minn proktokolektomija u anastomożi anali tal-borża tal-ileu (IPAA, *ileal pouch anal anastomosis*) għal kolite ulċerattiva mill-inqas sena qabel l-għażla każwali u kienu żviluppaw pawċite kronika attiva (definita bħala dipendenti fuq l-antibijotiċi (rikorrenti) jew refrattarji għall-antibijotiċi), b'puntegġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda tal-Pawċite modifikata (mPDAI, *modified Pouchitis Disease Activity Index*) fil-linja bażi ta' ≥ 5 u sottopuntegġ endoskopiku ta' ≥ 2 . Il-pazjenti kollha rċievew kura bl-antibijotiċi konkomitanti b'ciprofloxacina 500 mg darbtejn kuljum mill-bidu tal-kura sa ġimgħa 4. Il-pazjenti rċievew korsijiet addizzjonali bl-antibijotiċi matul l-istudju skont kif meħtieġ, inkluż għal aggravar tal-pawċite.

Il-pazjenti (n=102) intgħażlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu jew vedolizumab 300 mg ġol-vini jew plaċebo ġol-vini f'0, 2 u 6 ġimgħat, u mbagħad kull 8 ġimgħat, sa ġimgħa 30. Il-punt ta' tmiem primarju kien remissjoni klinika (definita bħala puntegġ mPDAI < 5 u tnaqqis fil-puntegġ mPDAI totali ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi) f'ġimgħa 14. Tabella 6 turi r-risultati mill-punti ta' tmiem primarji u sekondarji f'ġimgħa 14 u Tabella 7 turi r-risultati mill-punti ta' tmiem sekondarji f'ġimgħa 34.

Tabella 6. Risultati tal-effikaċja għal EARNEST f'ġimgħa 14

| Punt ta' tmiem | Plaċebo n = 51 | Vedolizumab IV n = 51 | Differenza |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|---|
| | | | Vedolizumab-Plaċebo (95% CI) [punti percentwali] |
| Remissjoni klinika* | 9.8% | 31.4% [†] | 21.6 (4.9, 37.5) |
| Remissjoni PDAI [‡] | 9.8% | 35.3% | 25.5 (8.0, 41.4) |
| Rispons kliniku [§] | 33.3% | 62.7% | 29.4 (8.0, 47.6) |

*Ir-remissjoni klinika hija definita bħala puntegġ mPDAI < 5 u tnaqqis fil-puntegġ mPDAI totali ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi

[†]p < 0.05

[‡]Ir-remissjoni PDAI hija definita bħala puntegġ PDAI < 7 u tnaqqis fil-puntegġ PDAI ta' ≥ 3 punti mil-linja bażi

[§]Ir-rispons kliniku huwa definit bħala tnaqqis fil-puntegġ mPDAI ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi

Tabella 7. Risultati tal-effikaċja għal EARNEST f'ġimgħa 34

| Punt ta' tmiem | Plaċebo n = 51 | Vedolizumab IV n = 51 | Differenza |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|---|
| | | | Vedolizumab-Plaċebo (95% CI) [punti percentwali] |
| Remissjoni klinika* | 17.6% | 35.3% | 17.6 (0.3, 35.1) |
| Remissjoni PDAI [‡] | 17.6% | 37.3% | 19.6 (1.9, 37.0) |
| Rispons kliniku [§] | 29.4% | 51.0% | 21.6 (1.9, 39.8) |

*Ir-remissjoni klinika hija definita bħala puntegġ mPDAI < 5 u tnaqqis fil-puntegġ mPDAI totali ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi

[‡] Ir-remissjoni PDAI hija definita bħala puntegġ PDAI < 7 u tnaqqis fil-puntegġ PDAI ta' ≥ 3 punti mil-linja bażi

[§]Ir-rispons kliniku huwa definit bħala tnaqqis fil-puntegġ mPDAI ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi

Madwar żewġ terzi tal-pazjenti kienu rċievew terapija (għall-UC jew pawċite) bl-antagonista TNF α minn qabel (33 fil-grupp ta' kura b'vedolizumab u 31 fil-grupp ta' kura bil-plaċebo). Fost dawn il-

pazjenti, 33.3% fil-grupp ta' vedolizumab kisbu remissjoni klinika f'Gimgha 14 meta mqabbla ma' 9.7% fil-grupp tal-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'vedolizumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kolite ulċerattiva, il-marda ta' Crohn u l-pawċite (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' doża waħda u doži multipli ta' vedolizumab kienet studjata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever. Il-farmakokinetika ta' vedolizumab ma gietx studjata fil-pazjenti b'pawċite iżda hija mistennija li tkun simili għal dik fil-pazjenti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever jew il-marda ta' Crohn.

F'pazjenti li ngħataw 300 mg vedolizumab b'hala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta f'gimghat 0 u 2, il-koncentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fis-serum f'gimgha 6 kienu ta' 27.9 mcg/mL (SD ± 15.51) f'kolite ulċerattiva u 26.8 mcg/mL (SD ± 17.45) fil-marda ta' Crohn. Fi studji b'vedolizumab fil-vini, b'bidu f'gimgha 6, il-pazjenti rċevew 300 mg vedolizumab fil-vini kull 8 jew 4 gimghat. F'pazjenti b'kolite ulċerattiva, il-koncentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fi stat fiss fis-serum kienu ta' 11.2 mcg/mL (SD ± 7.24) u 38.3 mcg/mL (SD ± 24.43), rispettivament. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, il-koncentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fi stat fiss fis-serum kienu ta' 13.0 mcg/mL (SD ± 9.08) u 34.8 mcg/mL (SD ± 22.55), rispettivament.

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta' distribuzzjoni ta' vedolizumab huwa madwar 5 litri. It-twaħħil ta' vedolizumab mal-proteini tal-plażma ma giex evalwat. Vedolizumab huwa antikorp monoklonali terapewtiku u mhux mistenni li jehel mal-proteini tal-plażma.

Vedolizumab ma jgħaddix mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ wara għoti fil-vini. Vedolizumab 450 mg mogħti fil-vini ma kienx osservat fil-fluwidu ċerebrospinali ta' individwi f'saħħithom.

Eliminazzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq *data* minn għoti fil-vini u taħt il-ġilda tindika li t-tneħħija ta' vedolizumab hi ta' madwar 0.162 L/jum (mill-passaġġ ta' eliminazzjoni lineari) u l-half-life fis-serum hi ta' 26 jum. Ir-rotta eżatta ta' eliminazzjoni ta' vedolizumab mhux magħrufa. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li filwaqt li albumina baxxa, piż tal-ġisem oġhla u kura minn qabel b'mediċini kontra TNF jistgħu jżidu t-tneħħija ta' vedolizumab, id-daqs tal-effetti tagħhom mhux meqjus li huwa klinikament rilevanti.

Linearità

Vedolizumab wera farmakokinetika lineari f'koncentrazzjonijiet fis serum oġhla minn 1 mcg/mL.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età m'għandhiex impatt fuq it-tneħħija ta' vedolizumab f'pazjenti b'kolite ulċerattiva u bil-marda ta' Crohn bbażati fuq l-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età mhix mistennija li tħalli impatt fuq it-tneħħija ta' vedolizumab fil-pazjenti b'pawċite. Ma sarux studji formali biex jiġu eżaminati l-effetti ta' indeboliment renali jew epatiku fuq il-farmakokinetika ta' vedolizumab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji fuq l-animali fit-tul b'vedolizumab biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinogeniku tiegħu peress li ma jeżistux mudelli b'rispons farmakoloġiku għall-antikorpi monoklonali. Fi speċi b'rispons farmakoloġiku (xadini cynomolgus), ma kienx hemm evidenza ta' iperplażja ċellulari jew ta' immunomodulazzjoni sistemika li potenzjalment jistgħu jkunu assoċjati ma onkoġenesi fi studji dwar l-effett tossiku li damu 13 u 26 ġimgħa. Barra dan, ma kinux osservati effetti ta' vedolizumab fuq ir-rata proliferattiva jew fuq iċ-ċitotossiċità ta' linja ta' ċelluli ta' tumur uman li tesprimi l-integrin $\alpha_4\beta_7$ in vitro.

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità fl-animali b'vedolizumab. Ma tistax tittiehed konklużjoni definittiva dwar l-organi riproduttivi maskili fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini cynomolgus. Minhabba n-nuqqas ta' rbit ta' vedolizumab mat tessut riproduttiv maskili fix-xadini u l-bnedmin, u l-fertilità maskili intatta osservata fi ġrieden b'integrin β_7 nieqes, mhux mistenni li vedolizumab jaffettwa l-fertilità maskili.

L-ġhoti ta' vedolizumab lil xadini cynomolgus tqal fil-biċċa l-kbira tat tqala ma wassal għall-ebda evidenza ta' effetti ta' teratoġeniċità u fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fi frieħ b'età sa 6 xhur. Livelli baxxi (< 300 mcg/L) ta' vedolizumab kienu osservati f'jum 28 wara t-twelid fil-ħalib ta' 3 minn 11-il xadina cynomolgus ikkurati b'100 mg/kg ta' vedolizumab mogħti kull ġimagħtejn iżda fl-ebda animal li rċieva 10 mg/kg.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine monohydrochloride
L-arginine hydrochloride
Sucrose
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett, intweriet għal 8 sigħat f'temperatura ta' 2 °C-8 °C.

L-istabbiltà waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni f'borża tal-infużjoni, intweriet għal 12-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C-25 °C jew 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C.

L-istabbiltà kombinata waqt l-użu ta' vedolizumab fil-kunjett u l-borża tal-infużjoni ma' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni hi total ta' 12-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C-25 °C jew 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C-8 °C.

Perjodu ta' 24 siegħa jista' jinkludi sa 8 sigħat f'temperatura ta' 2 °C-8 °C għal soluzzjoni rikostitwita f'kunjett u sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C-25 °C għal soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infuzjoni iżda l-borża tal-infuzjoni trid tinżamm fi friġġ (2 °C-8 °C) għall-bqija tal-perjodu ta' 24 siegħa.

Tiffriżax is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett jew is-soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infuzjoni.

| | Kundizzjoni tal-ħażna | |
|---|--------------------------|---------------------------|
| | Fil-friġġ (2 °C-8 °C) | 20 °C-25 °C |
| Soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett | 8 sigħat | Iżzomm ¹ |
| Soluzzjoni dilwita f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni | 24 siegħa ^{2,3} | 12-il siegħa ² |

¹ Għandek sa 30 minuta għar-rikostituzzjoni

² Dan il-ħin jassumi li s-soluzzjoni rikostitwita tiġi dilwita immedjatement fis-soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni u li tinżamm fil-borża tal-infuzjoni biss. Kwalunkwe ħin li s-soluzzjoni rikostitwita tkun inżammiet fil-kunjett għandu jitnaqqas mill-ħin li s-soluzzjoni tista' tinżamm fil-borża tal-infuzjoni.

³ Dan il-perjodu jista' jinkludi sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C-25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 (20 mL) mgħammar b'tapp tal-lastku u b'siġill tal-aluminju protett permezz ta' għatu tal-plastik.

Kull pakkett fih kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-infuzjoni

1. Uża teknika asettika meta tipprepara Entyvio soluzzjoni għall-infuzjoni fil-vini.
2. Neħhi l-għatu *flip off* mill-kunjett u imsaħ b'imselha tal-alkohol. Irrikostitwixxi vedolizumab b'4.8 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fit-temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C), permezz ta' siringa b'labra bi ħxuna ta' 21-25.
3. Daħħal il-labra fil-kunjett minn ġon-nofs tat-tapp u dderieġi l-fluss tal-likwidu għal mal-ġenb tal-kunjett biex tevita li tifforma ragħwa eċċessiva.
4. Dawwar il-kunjett bil-mod għal mill-inqas 15-il sekonda. Thawwadx bis-saħħa u ddawwarx il-kunjett ta' taħt fuq.
5. Halli l-kunjett joqgħod għal sa 20 minuta fit-temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C), sabiex thalli r-rikostituzzjoni ssir u biex xi ragħwa li jista' jkun hemm toqgħod; matul dan iż-żmien il-kunjett jista' jiddawwar u jiġi spezzjonat biex tara jekk inħallx. Jekk ma jkunx inħall għal kollox wara 20 minuta, ħalli 10 minuta oħra biex jinħall.
6. Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel id-dilwizzjoni. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara jew opalexxenti, bla kulur sa isfar ċar u bla frak viżibbli. M'għandhiex tingħata soluzzjoni rikostitwita b'kulur mhux karatteristiku jew li fiha l-frac.
7. Ġaladarba jinħall, aqleb il-kunjett bil-mod 3 darbiet.
8. Immedjatement iġbed 5 mL (300 mg) ta' Entyvio rikostitwit permezz ta' siringa b'labra bi ħxuna ta' 21-25.
9. Żid il-5 mL (300 mg) ta' Entyvio rikostitwit ma' 250 mL ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, u bil-mod ħawwad il-borża tal-infuzjoni (m'hemmx għalfejn jitneħħa 5 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni

mill-borża tal-infużjoni qabel jiżdid Entyvio). Iżżidx prodotti mediċinali oħra mas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata jew mas-sett għall-infużjoni fil-vini. Għati s-soluzzjoni għall-infużjoni fuq 30 minuta (ara sezzjoni 4.2).

La darba rikostitwita, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża malajr kemm jista' jkun.

Taħzinx kwalunkwe porzjon mhux użat tas-soluzzjoni rikostitwita jew tas-soluzzjoni għall-infużjoni għall-użu mill-ġdid.

Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' Diċembru 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab f' 0.68 mL.

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab f' 0.68 mL.

Vedolizumab huwa antikorp monoklonali IgG₁ umanizzat magħmul f' ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) b' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni minn bla kulur sa safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kolite ulċerattiva

Entyvio huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' kolite ulċerattiva attiva b' mod moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat, ma baqgħux jirrispondu, jew kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għall-antagonist tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur alpha (TNF α - *tumour necrosis factor-alpha*).

Marda ta' Crohn

Entyvio huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bil-marda ta' Crohn attiva b' mod moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat, ma baqgħux jirrispondu, jew kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għall-antagonist tal-fattur tan-nekrosi tat-tumur alpha (TNF α - *tumour necrosis factor-alpha*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn professjonisti fil-kura tas-saħħa speċjalisti b' esperjenza fid-dijanjozi u l-kura ta' kolite ulċerattiva jew tal-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif.

Požoloġija

Kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' vedolizumab taħt il-ġilda bħala kura ta' manteniment, wara mill-inqas 2 infużjonijiet fil-vini, huwa 108 mg mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda darba kull ġimagħtejn. L-ewwel doża ta' taħt il-ġilda għandha tingħata minflok id-doża fil-vini skedata li jkun imiss u kull ġimagħtejn minn dakinhar 'il quddiem. Għall-kors tad-doża li tingħata fil-vini, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' Entyvio 300 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi ddeterminat jekk pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons waqt il-kura ta' manteniment b'vedolizumab taħt il-ġilda jistgħux jibbenefikaw minn żieda fil-frekwenza tad-dożaġġ.

M'hemm l-ebda *data* dwar it-tranzizzjoni ta' pazjenti minn vedolizumab taħt il-ġilda għal vedolizumab fil-vini matul il-kura ta' manteniment.

F'pazjenti li jkunu rrispondew għall-kura b'vedolizumab, kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa u/jew imwaqqfa skont l-istandard tal-kura.

Kura mill-ġdid u doża/i maqbuża

Jekk il-kura b'vedolizumab taħt il-ġilda tiġi interrotta jew jekk pazjent jaqbeż doża/i skedata/i ta' vedolizumab taħt il-ġilda, il-pazjent għandu jingħata l-parir biex jinjetta d-doża ta' taħt il-ġilda li jmiss malajr kemm jista' jkun u minn hemm 'il quddiem kull ġimagħtejn. Il-perjodu ta' interruzzjoni tal-kura fil-provi kliniċi estenda sa 46 ġimgħa bl-ebda żieda evidenti fir-reazzjonijiet avversi jew fir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni matul il-bidu mill-ġdid tal-kura b'vedolizumab taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett tal-età (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku

Vedolizumab ma ġiex studjat f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistgħu jsiru l-ebda rakkomandazzjonijiet ta' doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vedolizumab fit-tfal minn età ta' 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Entyvio soluzzjoni għall-injezzjoni (f'siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest) hija għall-użu għal taħt il-ġilda biss.

Wara tahrig xieraq fuq it-teknika korretta ta' injezzjoni taħt il-ġilda, il-pazjent jew il-persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent ikunu jistgħu jinjettaw vedolizumab taħt il-ġilda jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li hekk xieraq. Istruzzjonijiet komprensivi għall-ġħoti bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest jew tal-pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif rispettiv.

Għal aktar istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u prekawzjonijiet speċjali għall-immaniġġar, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjonijiet attivi severi bħal tuberkużosi (TB), sepsi, ċitomegalovirus, listerosi, u infezzjonijiet opportunistiċi bħal Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML - *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Fi studji kliniċi, kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li l-maġġoranza tagħhom kienu ħfief sa moderati fis-severità tagħhom (ara sezzjoni 4.8).

Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika, jew reazzjoni severa oħra, l-għoti ta' vedolizumab għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda kura xierqa (ara sezzjoni 4.3).

Infezzjonijiet

Vedolizumab huwa antagonist ta' integrin selettiv għall-musrana bl-ebda attività immunosoppressiva sistemika identifikata (ara sezzjoni 5.1).

It-tobba għandhom ikunu konxji dwar il-potenzjal ta' riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi jew infezzjonijiet li għalihom il-musrana hija barriera difensiva (ara sezzjoni 4.8). Il-kura m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi severi qabel l-infezzjonijiet ikunu kkontrollati, u t-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu l-kura f'pazjenti li jizviluppaw infezzjoni severa waqt kura kronika b'vedolizumab. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' vedolizumab f'pazjenti b'infezzjoni kronika severa kkontrollata jew bi storja ta' infezzjonijiet rikorrenti severi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-infezzjonijiet qabel, matul u wara l-kura.

Vedolizumab huwa kontraindikat f'pazjenti b'tuberkużosi attiva (ara sezzjoni 4.3). Qabel tinbeda l-kura b'vedolizumab, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal tuberkużosi skont il-prattika lokali. Jekk tiġi dijanjostikata tuberkużosi moħbija, għandha tinbeda kura xierqa b'kura kontra t-tuberkużosi skont rakkomandazzjonijiet lokali, qabel ma jinbeda vedolizumab. F'pazjenti dijanjostikati b'TB waqt li jkunu qed jirċievu terapija ta' vedolizumab, it-terapija ta' vedolizumab għandha titwaqqaf sakemm l-infezzjoni tat-TB tfieq.

Xi antagonisti ta' integrin u xi sustanzi immunosoppressivi sistemiċi ġew assoċjati ma' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*), li hija infezzjoni opportunistika rari u ħafna drabi fatali kkawżata mill-virus John Cunningham (JC). Billi jeħel mal-integrin $\alpha_4\beta_7$ preżenti fuq limfoċiti li jfittxu l-musrana, vedolizumab jeżerċita effett immunosoppressiv speċifiku tal-musrana. Għalkemm ma kien osservat l-ebda effett immunosoppressiv sistemiku f'individwi f'saħħithom l-effetti fuq il-funzjoni sistemika tas-sistema immuni f'pazjenti b'marda infjammatorja tal-musrana (*inflammatory bowel disease*) mhux magħrufa.

Professjonisti fil-kura tas-saħħa għandhom jimmonitorjaw pazjenti fuq vedolizumab għal kull sinjal u sintomu newroloġiku ġdid jew li qed jirkada u jekk isseħħu għandu jiġi kkunsidrat riferiment għand

newrologu. Jekk tiġi suspettata PML, il-kura b'vedolizumab għandha tinżamm; jekk tiġi kkonfermata, il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

Tumuri malinni

Ir-riskju ta' tumuri malinni jiżdied f'pazjenti b'kolite ulerattiva u bil-marda ta' Crohn. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni (ara sezzjoni 4.8).

Użu preċedenti u fl-istess waqt ta' prodotti bijoloġiċi

Mhux disponibbli dejta minn provi kliniċi dwar vedolizumab għal pazjenti kkurati minn qabel b'natalizumab jew rituximab. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' vedolizumab f'dawn il-pazjenti.

Pazjent esposti minn qabel għal natalizumab normalment għandhom jistennew minimu ta' 12-il ġimgħat qabel ma jibdew terapija b'vedolizumab, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor mill-kondizzjoni klinika tal-pazjent.

Mhux disponibbli dejta minn provi kliniċi dwar l-użu ta' vedolizumab flimkien ma' immunosoppressivi bijoloġiċi. Għalhekk, l-użu ta' vedolizumab f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat.

Vaċċini ħajjin u orali

Fi studju kkontrollat bil-plaċebo ta' voluntiera f'saħħithom, doża waħda ta' 750 mg ta' vedolizumab ma naqqsitx ir-rati ta' immunità protettiva għall-virus tal-epatite B f'pazjenti li kienu mlaqqma fil-muskoli bi 3 dozi tas-*surface antigen* rikombinanti tal-epatite B. Individwi esposti għal vedolizumab kellhom rati aktar baxxi ta' serokonverżjoni wara li rċevew vaċċin mejjet tal-kolera mill-ħalq. L-impatt fuq vaċċini orali u nażali oħra mhux magħruf. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida ta' tilqim kurrenti qabel tinbeda terapija ta' vedolizumab. Pazjenti li jirċievu kura ta' vedolizumab jistgħu jibqgħu jirċievu vaċċini mhux ħajjin. M'hemm l-ebda dejta dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni minn vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu vedolizumab. L-għoti tal-vaċċin tal-influenza għandu jkun permezz ta' injezzjoni konformi mal-prattika klinika tas-soltu. Vaċċini ħajjin oħra jistgħu jingħataw flimkien ma' vedolizumab biss jekk ikun ċar li l-benefiċċji huma akbar mir-riskji.

Induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn

Induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn tista' tiehu sa 14-il ġimgħa f'xi pazjenti. Ir-raġunijiet għal dan mhumiex magħrufa kompletament u hemm possibbiltà li huma relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat, b'mod partikolari f'pazjenti b'marda attiva severa fil-linja bażi li ma kinux ikkurati qabel b'antagonisti ta' TNF α (ara wkoll sezzjoni 5.1).

Analizi esploratorja tas-sottogrupp mill-provi kliniċi fil-marda ta' Crohn tissuggerixxi li vedolizumab mogħti lill-pazjenti mingħajr kura b'kortikosteroidi fl-istess waqt jista' jkun inqas effettiv għall-induzzjoni ta' remissjoni fil-marda ta' Crohn milli f'dawk il-pazjenti li ġa jkunu qed jirċievu kortikosteroidi fl-istess waqt (irrispettivament minn immunomodulatorji fl-istess waqt; ara sezzjoni 5.1).

Kontenut tas-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Vedolizumab kien studjat f'pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn bl-għoti fl-istess waqt ta' kortikosteroidi, immunomodulatori (azathioprine, 6-mercaptopurine, u methotrexate),

u aminosalicylates. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li l-għoti fl-istess waqt ta' sustanzi bħal dawn ma kellha l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vedolizumab. L-effett ta' vedolizumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi mediċinali li b'mod komuni jingħataw fl-istess waqt ma ġiex studjat.

Tilqim

Vaccini ħajjin, b'mod partikolari vaccini orali ħajjin, għandhom jintużaw b'kawtela flimkien ma' vedolizumab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala' u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala u biex ikomplu jużawh għal mill-inqas 18-il ġimgħa wara l-aħħar kura.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' vedolizumab f'nisa tqal.

Fi studju żgħir ta' osservazzjoni prospettiv, ir-rata ta' difetti kbar tat-twelid kienet ta' 7.4% f'99 mara b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn ittrattati b'vedolizumab u 5.6% f'76 mara b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn ittrattati b'sustanzi bijoloġiċi oħra (riskju relattiv (RR) aġġustat ta' 1.07, Intervall ta' Kunfidenza (CI) ta' 95%: 0.33, 3.52).

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintużax vedolizumab waqt it-tqala sakemm il-benefiċċji ma jkunux akbar b'mod ċar mir-riskju potenzjali għall-omm u għall-fetu.

Treddigh

Vedolizumab ġie osservat fil-ħalib tal-bniedem. L-effett ta' vedolizumab fit-trabi mreddgħa, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib mhumiex magħrufa. Fi studju dwar it-treddigh bil-ħalib biss li evalwa l-koncentrazzjoni ta' vedolizumab fil-ħalib tas-sider ta' nisa li jreddgħu li għandhom kolite ulċerattiva jew marda ta' Crohn attiva u li jirċievu vedolizumab, il-koncentrazzjoni ta' vedolizumab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem kienet bejn wiehed u ieħor 0.4% sa 2.2% tal-koncentrazzjoni fis-serum tal-omm miksuba minn studji storiċi ta' vedolizumab. Id-doża medja stmata ta' kuljum ta' vedolizumab mittieħda mit-trabi kienet ta' 0.02 mg/kg/jum, li hija madwar 21% tad-doża medja ta' kuljum meħuda mill-omm u aġġustata għall-piż tal-ġisem.

L-użu ta' vedolizumab f'nisa li qed iredgħu għandu jqis l-benefiċċju tat-terapija għall-omm u r-riskji potenzjali għat-tarbija.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' vedolizumab fuq il-fertilità umana. Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili ma ġewx evalwati b'mod formali fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Vedolizumab għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni, peress li kien irrappurtat sturdament f'numru żgħir ta' pazjenti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bhal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite, influwenza u sinozite), uġiġħ ta' ras, tqalligh, deni, għeja, sogħla u artralġja.

Ma gew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-profil tas-sigurtà globali u fir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti li rċiew vedolizumab taħt il-ġilda meta mqabbla mal-profil tas-sigurtà osservat fl-istudji kliniċi b'vedolizumab fil-vini bl-eċċezzjoni ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (bl-għoti taħt il-ġilda).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-lista ta' reazzjonijiet avversi li ġejja hija bbażata fuq esperjenza minn provi kliniċi u dik ta' wara t-tqegħid fis-suq u huma mnizzla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi. Fil-klassijiet tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt il-kategoriji ta' frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

| Klassi tas-sistemi u tal-organi | Frekwenza | Reazzjoni(jiet) avversa(i) |
|--|------------------|---|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni hafna | Nażofaringite |
| | Komuni | Pnewmonja, Infezzjoni ta' <i>clostridium difficile</i> , Bronkite, Gastroenterite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, Influenza, Sinožite, Faringite, <i>Herpes zoster</i> |
| | Mhux komuni | Infezzjoni fl-apparat respiratorju, Kandidajasi vulvovaginali, Kandidajasi orali |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | Rari hafna | Reazzjoni anafilattika, Xokk anafilattiku |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni hafna | Ugħigh ta' ras |
| | Komuni | Parasteżija |
| Disturbi fl-ghajnejn | Mhux komuni | Vista m'cajpra |
| Disturbi vaskulari | Komuni | Pressjoni għolja |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni | Ugħigh fil-halq u fil-faringi, Kongestjoni fl-immieher, Soghla |
| | Mhux magħrufa | Marda tal-interstizzju tal-pulmun |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni | Axxess anali, Qsim anali, Tqalligh, Dispepsja, Stitikezza, Distensjoni addominali, Gass, Murliti |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Komuni | Raxx, Ħakk, Ekżema, Eritema, Għaraq bil-lejl, Akne |
| | Mhux komuni | Follikulite |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni hafna | Artralġja |
| | Komuni | Spażmi fil-muskoli, Ugħigh fid-dahar, Dgħufija fil-muskoli, Gheja, Ugħigh fl-estremità |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni | Deni, Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni (inkluż: Ugħigh fis-sit tal-infużjoni u Irritazzjoni fit-sit tal-infużjoni), Reazzjoni relatata mal-infużjoni, Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni [#] |
| | Mhux komuni | Tertir, Thoss il-bard |

[#]Għoti taħt il-ġilda biss.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġiġh, edima, eritema jew ħakk) ġew irrappurtati f'5.1% tal-pazjenti li rċevew vedolizumab taħt il-ġilda (analizi miġbura dwar is-sigurtà). L-ebda wieħed ma wassal għat-twaqqif tal-kura taħt studju jew għal tibdil fl-iskeda tad-dożagġ. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni għadew fi żmien 1-4 ijiem. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' anafilassi wara l-ġhoti ta' vedolizumab taħt il-ġilda.

Infezzjonijiet

Fl-istudji kkontrollati GEMINI 1 u 2 b'vedolizumab fil-vini, ir-rata ta' infezzjonijiet kienet ta' 0.85 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab u ta' 0.70 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati bil-plaċebo. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'nażofaringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, sinožite, u infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew fuq vedolizumab wara li fieqet l-infezzjoni.

Fl-istudji kkontrollati GEMINI 1 u 2 b'vedolizumab fil-vini, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.07 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab u ta' 0.06 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati bil-plaċebo. Maż-żmien, ma kien hemm l-ebda żieda sinifikanti fir-rata ta' infezzjonijiet serji.

Fi studji kkontrollati u open-label b'vedolizumab fil-vini fl-adulti, kienu rrappurtati infezzjonijiet serji, li jinkludu tuberkulożi, sepsi (uħud fatali), sepsi kkawżata minn salmonella, meningite kkawżata minn listeria, u kolite kkawżata minn citomegalovirus.

Fi studji kliniċi b'vedolizumab taħt il-ġilda, ir-rata ta' infezzjonijiet kienet 0.26 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab. L-iktar infezzjonijiet frekwenti kienu nażofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, bronkite u influwenza.

Fi studji kliniċi b'vedolizumab taħt il-ġilda, ir-rata ta' infezzjonijiet serji kienet 0.02 għal kull sena ta' pazjent f'pazjenti kkurati b'vedolizumab taħt il-ġilda.

Fi studji kliniċi b'vedolizumab fil-vini u taħt il-ġilda, ir-rata ta' infezzjonijiet f'pazjenti b'BMI ta' 30 kg/m² u aktar li kienu kkurati b'vedolizumab kien oġġla milli f'dawk li kellhom BMI ta' 30 kg/m².

Fi studji kliniċi b'vedolizumab fil-vini u taħt il-ġilda, għet irrappurtata inċidenza kemxejn oġġla ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti kkurati b'vedolizumab li fil-passat kienu esposti għal terapija b'antagonist ta' TNF α meta mqabbla ma' pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija b'antagonist ta' TNF α fil-passat.

Tumuri malinni

B'mod globali, riżultati mill-programm kliniku s'issa ma jissuggerixxux żieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'kura ta' vedolizumab; madankollu, in-numru ta' tumuri malinni kien żgħir u l-esponiment fit-tul kien limitat. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom għaddejjin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži sa 10 mg/kg (madwar 2.5 darbiet id-doża rakkomandata) inghataw fil-vini fi provi kliniċi. Ma kienet osservata l-ebda tossiċità li tillimita id-doża fil-provi kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vedolizumab huwa immunosoppressiv bijoloġiku selettiv għall musrana. Huwa antikorp monoklonali umanizzat li jehel speċifikament mal integrin $\alpha_4\beta_7$, li huwa preżenti b' mod preferenzjali fuq limfoċiti *T helper* li jfittxu l-musrana. Billi jehel ma' $\alpha_4\beta_7$ fuq ċerti limfoċiti, vedolizumab jinibixxi t-twaħħil ta' dawn iċ-ċelluli mal-molekula-1 ta' twaħħil taċ-ċelluli ta' addressin fil-mukuża (MAdCAM-1 - *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), iżda mhux mal-molekula-1 ta' twaħħil taċ-ċelluli vaskulari (VCAM-1 - *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 fil-biċċa l-kbira hija preżenti fuq ċelluli tal-endotelju tal musrana u għandha rwol kritiku biex il-limfoċiti T isibu t-tessuti fl-apparat gastrointestinali. Vedolizumab ma jehilx ma', u lanqas jinibixxi l-funzjoni tal-integrins $\alpha_4\beta_1$ u $\alpha_E\beta_7$.

L-integrin $\alpha_4\beta_7$ huwa preżenti fuq sottosett diskret ta' limfoċiti *T helper* ta' memorja li preferenzjalment jemigraw fl-apparat gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*) u jikkawżaw infjammazzjoni li hija karatteristika ta' kolite ulċerattiva u tal-marda ta' Crohn, li t-tnejn huma kondizzjonijiet kroniċi infjammatorji medjati b' mod immunoloġiku tal-apparat GI. Vedolizumab inaqqas l-infjammazzjoni gastrointestinali f' pazjenti b' UC u CD. L-inibizzjoni tal-interazzjoni ta' $\alpha_4\beta_7$ ma' MAdCAM-1 b' vedolizumab tipprevjeni t-transmigrazzjoni ta' limfoċiti *T helper* ta' memorja li jfittxu l-musrana minn ġol-endotelju vaskulari għat-tessut parenkimali fi primati mhux umani u induċiet elevazzjoni riversibbli ta' 3 darbiet ta' dawn iċ-ċelluli fid demm periferali. Il-prekursur ta' vedolizumab fil-ġrieden taffa l-infjammazzjoni gastrointestinali f' cotton-top tamarins (speċi ta' xadini zghar) b' kolite, mudell ta' kolite ulċerattiva.

F' individwi f' saħħithom, pazjenti b' kolite ulċerattiva, jew pazjenti bil marda ta' Crohn, vedolizumab ma jelevax newtrofili, bażofili, eosinofili, limfoċiti *B-helper* u limfoċiti T ċitotossiċi, limfoċiti *T helper* ta' memorja totali, monoċiti jew *natural killer cells*, fid-demmi periferali u ma kienet osservata l-ebda lewkoċitosi.

Vedolizumab ma affettwax is-sorveljanza immuni u l-infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali f' Enċefalomijelite Awtoimmuni Sperimentali (*Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*) fi primati mhux umani, mudell ta' sklerozi multipla. Vedolizumab m'affettwax risponsi immuni għal sfida antiġenika fid dermis u fil-muskoli (ara sezzjoni 4.4). B' kuntrast, vedolizumab inibixxa rispons immuni għal sfida antiġenika gastrointestinali f' voluntiera umani f' saħħithom (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

L-antikorpi għal vedolizumab jistgħu jiżviluppaw waqt il-kura b' vedolizumab li hafna minnhom huma newtralizzanti. Il-formazzjoni ta' antikorpi anti-vedolizumab hi assoċjata ma' zieda fit-tneħħija ta' vedolizumab u rati aktar baxxi ta' remissjoni klinika.

Effetti farmakodinamici

Fi provi klinici b'vedolizumab fil-vini f' dozi li varjaw minn 0.2 sa 10 mg/kg, fil-pazjenti kienet osservata saturazzjoni ta' > 95% tar-ricetturi $\alpha_4\beta_7$ fuq sottogrupperi ta' limfoċiti li jiċċirkolaw involuti fis-sorveljanza immuni tal-musrana.

Vedolizumab ma affettwax il-passaġġ ta' $CD4^+$ u $CD8^+$ għal ġewwa s-CNS kif muri min-nuqqas ta' bidla fil-proporzjon ta' $CD4^+/CD8^+$ fil-fluwidu ċerebrospinali qabel u wara l-ġhoti ta' -vedolizumab f'voluntiera umani f'saħħithom. Din id-dejta hija konsistenti ma' investigazzjonijiet fi primati mhux umani li ma osservawx effetti fuq is-sorveljanza immuni tas-CNS.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kolite ulċerattiva – vedolizumab għall-ġhoti taħt il-ġilda

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab fil-vini għall-kura ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva b'attività moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ endoskopiku ta' ≥ 2) intwerew fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'ġimġha 6 u ġimġha 52 (GEMINI 1). Pazjenti rreġistrati kienu f'leww mill-inqas terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew l-antagonist ta' TNF α infliximab (inkluż pazjenti li ma rrispondewx primarjament). Kienu permessi dozi stabbli fl-istess waqt ta' aminosalicylates, kortikosteroidi u/jew immunomodulatori orali.

Għall-valutazzjoni tal-punti finali ta' ġimġha 6, 374 pazjent kienu randomised b'mod double-blind (3:2) biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo f'ġimġha 0 u ġimġha 2. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku (definit b'hala tnaqqis fil-punteġġ Mayo shih ta' ≥ 3 punti u $\geq 30\%$ mil-linja bażi flimkien ma' tnaqqis fis-sottopunteġġ ta' fsada mir-rektum ta' punt wiehed jew sottopunteġġ assolut ta' fsada mir-rektum ta' \leq punt wiehed) f'ġimġha 6. Tabella 2 turi r-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji evalwati.

Tabella 2. Riżultati tal-effikaċja f'ġimġha 6 ta' GEMINI 1

| Punt Finali | Plaċebo n = 149 | Vedolizumab n = 225 |
|---------------------------------|--------------------|------------------------|
| Rispons kliniku | 26% | 47% * |
| Remissjoni klinika [§] | 5% | 17% [†] |
| Fejġan tal-mukuża [¶] | 25% | 41% [‡] |

*p < 0.0001

[†]p ≤ 0.001

[‡]p < 0.05

[§]Remissjoni klinika: Punteġġ Mayo komplut ta' ≤ 2 punti u l-ebda sottopunteġġ individwali ta' > 1 punt

[¶]Fejġan tal-mukuża: Sottopunteġġ endoskopiku Mayo ta' ≤ 1 punt

L-effett ta' benefiċċju ta' vedolizumab fuq ir-rispons kliniku, ir-remissjoni u l-fejġan tal-mukuża kien osservat kemm f'pazjenti bl-ebda esponiment minn qabel għall-antagonist ta' TNF α kif ukoll f'dawk li ma rrispondewx għal terapija minn qabel b'antagonist ta' TNF α .

F'GEMINI 1, 2 ko-orti ta' pazjenti rċeview vedolizumab f'ġimġha 0 u ġimġha 2: pazjenti ta' ko-orti 1 kienu randomised biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo b'mod double-blind, u pazjenti ta' ko-orti 2 kienu kkurati b'vedolizumab 300 mg open-label. Biex tiġi evalwata l-effikaċja f'ġimġha 52, 373 pazjenti minn ko-orti 1 u 2 li kienu kkurati b'vedolizumab u kienu kisbu rispons kliniku f'ġimġha 6 kienu randomised b'mod double-blind (1:1:1) għal wiehed mill-korsijiet li ġejjin b'bidu f'ġimġha 6: vedolizumab 300 mg kull 8 ġimġhat, vedolizumab 300 mg kull 4 ġimġhat, jew plaċebo kull 4 ġimġhat. Minn ġimġha 6, pazjenti li kienu kisbu rispons kliniku u kienu qed jirċievu kortikosteroidi kienu meħtieġa jibdedw inaqqsu l-kortikosteroidi b'mod gradwali. Il-punt finali

primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f' remissjoni klinika f' ġimgha 52. Tabella 3 turi r-riżultati tal-punti finali primarji u sekondarji evalwati.

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja f' ġimgha 52 ta' GEMINI 1

| Punt Finali | Plaċebo n = 126 * | Vedolizumab IV kull 8 ġimghat n = 122 | Vedolizumab IV kull 4 ġimghat n = 125 |
|--|----------------------|---|---|
| Remissjoni klinika | 16% | 42% [†] | 45% [†] |
| Rispons kliniku li jdum [†] | 24% | 57% [†] | 52% [†] |
| Fejġan tal-mukuża | 20% | 52% [†] | 56% [†] |
| Remissjoni klinika li ddum [#] | 9% | 20% [§] | 24% [‡] |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi [•] | 14% | 31% [§] | 45% [†] |

*Il-grupp tal-plaċebo jinkludi dawk l-individwi li rċevew vedolizumab f' ġimgha 0 u ġimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu plaċebo minn ġimgha 6 sa ġimgha 52.

[†]p < 0.0001

[‡]p < 0.001

[§]p < 0.05

[†]Rispons kliniku li jdum: Rispons kliniku f' ġimghat 6 u 52

[#]Remissjoni klinika li ddum: Remissjoni klinika f' ġimghat 6 u 52

[•]Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bazi li waqqfu l-kortikosteroidi b'bidu minn ġimgha 6 u kienu f' remissjoni klinika f' ġimgha 52. In-numru ta' pazjenti kien n = 72 għall-plaċebo, n = 70 għal vedolizumab kull 8 ġimghat, u n = 73 għal vedolizumab kull 4 ġimghat

Analizi esploratorja ipprovdiet dejta addizzjonali dwar is-sottopopolazzjonijiet prinċipali studjati. Madwar terz tal-pazjenti ma kinux irrispondew għal terapija minn qabel b' antagonist ta' TNF α . Fost dawn il-pazjenti, 37% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 8 ġimghat, 35% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 4 ġimghat, u 5% li kienu qed jirċievu plaċebo kisbu remissjoni klinika f' ġimgha 52. Titjib fir-rispons kliniku li jdum (47%, 43%, 16%), fejġan tal-mukuża (42%, 48%, 8%), remissjoni klinika li ddum (21%, 13%, 3%) u remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi (23%, 32%, 4%) kienu osservati fil-popolazzjoni li ma kinitx irrispondiet għal terapija minn qabel b' antagonist ta' TNF α ikkurata b' vedolizumab kull 8 ġimghat, vedolizumab kull 4 ġimghat u plaċebo, rispettivament.

Pazjenti li ma wrewx rispons f' ġimgha 6 baqgħu fl-istudju u rċevew vedolizumab kull 4 ġimghat. Rispons kliniku bl-użu tal-puntegġi parzjali Mayo intlaħaq f' ġimgha 10 u ġimgha 14 minn proporzjonijiet akbar ta' pazjenti fuq vedolizumab (32% u 39%, rispettivament) meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo (15% u 21%, rispettivament).

Pazjenti li ma baqgħux jirrispondu għal vedolizumab meta kkurati kull 8 ġimghat thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 ġimghat. F' dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkiseb f' 25% tal-pazjenti f' ġimgha 28 u ġimgha 52.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku wara li rċevew vedolizumab f' ġimgha 0 u 2 u wara kienu randomised għal plaċebo (għal 6 sa 52 ġimgha) u ma baqgħux jirrispondu thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 ġimghat. F' dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f' 45% tal-pazjenti sa ġimgha 28 u f' 36% tal-pazjenti sa ġimgha 52.

F' dan l-istudju ta' estensjoni open-label, il-benefiċċji ta' kura b' vedolizumab kif evalwat mill-puntegġ parzjali Mayo, remissjoni klinika, u rispons kliniku intwerew għal sa 196 ġimgha.

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQOL - *Health related quality of life*) giet evalwata permezz ta' Kwestjonarju dwar il Marda Infjammatorja tal-Musrana (IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), strument speċifiku għall-marda, u SF-36 u EQ-5D, li huma miżuri ġeneriċi. Analizi esploratorja turi li kien osservat titjib klinikament sinifikanti għall-gruppi ta' vedolizumab, u t-titjib kien oġġla b' mod sinifikanti meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo f' ġimgha 6 u ġimgha 52 fuq

il-puntegġi EQ-5D u EQ-5D, is-sottoskali kollha ta' IBDQ (sintomi tal-musrana, funzjoni sistemika, funzjoni emozzjonali u funzjoni soċjali), u s-sottoskali kollha ta' SF-36 inkluż is-Sommarju tal-Komponent Fiżiku (PCS - *Physical Component Summary*) u s-Sommarju tal-Komponent Mentali (MCS - *Mental Component Summary*).

Kolite ulċerattiva - vedolizumab għall-ghoti taħt il-ġilda

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab taħt il-ġilda għall-kura ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva b'attività moderata sa severa (puntegġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopuntegġ endoskopiku ta' ≥ 2) intwerew fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'gimġha 52 (VISIBLE 1). F'VISIBLE 1, pazjenti rreġistrati (n = 383) kienu f'leww mill-inqas terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew antagonisti ta' TNF α (inkluż pazjenti li primarjament ma rrispondewx). Kienu permessi fl-istess waqt dozi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi u/jew immunomodulatori orali.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku għal kura open-label b'vedolizumab fil-vini f'gimġha 6 kienu eligibbli biex jiġu randomised. Għall-evalwazzjoni tal-punti finali f'gimġha 52, 216-il pazjent (56.4%) ġew randomised u kkurati b'mod double-blind (2:1:1) għal wiehed mill-korsijiet li ġejjin: 108 mg vedolizumab taħt il-ġilda kull gimmagħtejn, 300 mg vedolizumab fil-vini kull 8 gimmagħat, jew plaċebo.

Id-demografiċi tal-linja bażi kienu simili għal pazjenti fil-gruppi ta' vedolizumab u tal-plaċebo. Il-puntegġ Mayo fil-linja bażi kien bejn 9 u 12 (kolite ulċerattiva severa) f'madwar 62% u 6 sa 8 (kolite ulċerattiva moderata) f'madwar 38% tal-popolazzjoni globali tal-istudju.

Remissjoni klinika tal-punt finali primarju tal-istudju kienet iddefinita bħala puntegġ Mayo totali ta' ≤ 2 punti u l-ebda sottopuntegġ individwali ta' $>$ punt wiehed f'gimġha 52 f'pazjenti li kienu kisbu rispons kliniku f'gimġha 6 mill-bidu tal-kura b'vedolizumab fil-vini. Rispons kliniku kien definit bħala tnaqqis fil-puntegġ Mayo komplut ta' ≥ 3 punti u $\geq 30\%$ mil-linja bażi flimkien ma' tnaqqis fis-sottopuntegġ ta' fsada mir-rektum ta' \geq punt wiehed jew sottopuntegġ assolut ta' fsada mir-rektum ta' ≤ 2 punti u l-ebda sottopuntegġ individwali ta' $>$ punt wiehed.

Tabella 4 turi r-risultati evalwati mill-punti finali primarji u sekondarji.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 ta' VISIBLE I

| Punt finali ^a | Plaċebo ^b n = 56 | Vedolizumab SC 108 mg kull gimgha ^e n = 106 | Vedolizumab IV 300 mg kull 8 gimghat n = 54 | Stima ^c tad- differenza fit- trattament (95% CI) Vedolizumab SC kontra Plaċebo | Valur p ^c |
|---|--------------------------------|--|---|--|----------------------|
| Remissjoni klinika ^d | 14.3% | 46.2% | 42.6% | 32.3 (19.7, 45.0) | p < 0.001 |
| Fejqan tal-mukuża ^e | 21.4% | 56.6% | 53.7% | 35.7 (22.1, 49.3) | p < 0.001 |
| Rispons kliniku li jdum ^f | 28.6% | 64.2% | 72.2% | 36.1 (21.2, 50.9) | p < 0.001 |
| Remissjoni klinika li ddum ^g | 5.4% | 15.1% | 16.7% | 9.7 (-6.6, 25.7) | p = 0.076 (NS) |
| Remissjoni mingħajr kortikosteroidi ^h | 8.3% | 28.9% | 28.6% | 20.6 (-4.5, 43.7) | p = 0.067 (NS) |

^aIl-punti finali huma pprezentati fl-ordni li twettaq l-ittestjar b'sekwenza fissa għall-kontroll ta' żball tat-Tip 1 f'5%

^bIl-grupp tal-plaċebo jinkludi dawk l-individwi li rċievu vedolizumab fil-vini f'gimgha 0 u gimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu plaċebo minn gimgha 6 sa gimgha 52.

^cL-istima tad-differenza fit-trattament u l-valur għall-punti finali kollha hi bbażata fuq il-metodu Cochrane-Mantel-Haenszel

^dRemissjoni klinika: Puntegġ Mayo komplut ta' ≤ 2 punti u l-ebda sottopuntegġ individwali ta' > 1 punt f'gimgha 52

^eFejqan tal-mukuża: Sottopuntegġ endoskopiku Mayo ta' ≤ punt wieħed

^fRispons kliniku li jdum: Rispons kliniku f'gimghat 6 u 52

^gRemissjoni klinika li ddum: Remissjoni klinika f'gimghat 6 u 52

^hRemissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi li waqqfu l-kortikosteroidi u kienu f'remissjoni klinika f'gimgha 52. L-għadd ta' pazjenti li kienu qed jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi kien n = 24 għal plaċebo, n = 45 għal vedolizumab taht il-gilda u n = 21 għal vedolizumab fil-vini

NS = mhux sinifikanti (*non significant*) (valur p 2-tailed > 0.05)

Il-punti finali primarji u sekondarji ġew analizzati f'sottogruppi ta' pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija preċedenti b'antagonist ta' TNFα (37%; n = 80) u f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu terapija b'antagonist ta' TNFα fil-passat (63%; n = 136). Ir-riżultati ta' pazjenti taht studju li ġew ikkurati bi plaċebo u b'vedolizumab taht il-gilda f'dawn is-sottogruppi huma pprezentati f'Tabella 5.

Tabella 5. Riżultati tal-Istudju VISIBLE 1 f'gimgha 52 analizzati skont ir-rispons għal terapija preċedenti b'antagonist ta' TNF α

| | Kura darba kull ġimagħtejn | |
|---|----------------------------|-----------------------|
| | Plaċebo | Vedolizumab SC 108 mg |
| Individwi li ma rrispondewx għal terapija minn qabel b'antagonist ta' TNFα | n = 19 | n = 39 |
| Remissjoni klinika | 5.3% | 33.3% |
| Fejġan tal-mukuża | 5.3% | 46.2% |
| Rispons kliniku li jdum | 15.8% | 66.7% |
| Remissjoni klinika li ddum | 0% | 2.6% |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi ^a | 8.3% | 27.3% |
| Individwi li qatt ma kienu hađu terapija b'antagonist ta' TNFα | n = 37 | n = 67 |
| Remissjoni klinika | 18.9% | 53.7% |
| Fejġan tal-mukuża | 29.7% | 62.7% |
| Rispons kliniku li jdum | 35.1% | 62.7% |
| Remissjoni klinika li ddum | 8.1% | 22.4% |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi ^b | 8.3% | 30.4% |

^a Pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija preċedenti b'antagonist ta' TNF α u li kienu qed jieħdu kortikosteroidi orali fil-linja bazi kienu n = 12 għall-plaċebo u n = 22 għal vedolizumab taħt il-ġilda

^b Pazjenti li qatt ma kienu hađu terapija b'antagonist ta' TNF α u li kienu qed jieħdu kortikosteroidi orali fil-linja bazi kienu n = 12 għall-plaċebo u n = 23 għal vedolizumab taħt il-ġilda

Il-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa (*health related quality of life*, HRQOL) ġiet evalwata permezz ta' Kwestjonarju dwar il-Marda Infjammatorja tal-Musrana (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), strument speċifiku għall-marda, u d-Dimensjoni EuroQol-5 (EQ-5D, inkluż EQ 5D VAS), li hi miżura ġenerika. Il-produttività tax-xogħol ġiet evalwata mill-kwestjonarju tal-produttività tax-xogħol u l-indeboliment tal-attività (*work productivity and activity impairment questionnaire*, WPAI-UC). Pazjenti kkurati b'vedolizumab taħt il-ġilda żammew it-titjib fil-punteġġi tal-IBDQ, EQ-5D u WPAI-UC f'gimgha 52 aktar mill-pazjenti li rċievew il-plaċebo.

Pazjenti li temmew VISIBLE 1 kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni open-label li għadu għaddej biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' kura b'vedolizumab taħt il-ġilda f'pazjenti b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn.

Pazjenti f'VISIBLE 1 li ma kisbux rispons kliniku f'gimgha 6 irċievew it-tielet doża ta' vedolizumab 300 mg permezz ta' infużjoni fil-vini f'gimgha 6. Mill-pazjenti li rċievew it-tielet doża ta' vedolizumab 300 mg permezz ta' infużjoni fil-vini f'gimgha 6, 79.7% (114/143) kisbu rispons kliniku f'gimgha 14. Pazjenti li kisbu rispons kliniku f'gimgha 14 kienu eliġibbli biex jirreġistraw fl-istudju ta' estensjoni open-label u rċievew 108 mg vedolizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn. Ir-remissjoni klinika kif evalwata permezz tal-punteġġ parzjali Mayo (miżura standardizzata li tinkludi 3 mill-4 sottoskali kklasifikati tal-punteġġ Mayo komplut: frekwenza tal-ippurgar, ta' fsada mir rektum, u l-evalwazzjoni globali tat-tabib) intlahqet minn 39.2% (40/102) ta' dawn il-pazjenti f'gimgha 40 wara t-tranzizzjoni għal vedolizumab taħt il-ġilda fl-istudju ta' estensjoni open-label.

Pazjenti li ġew randomised fil-grupp tal-kura b'vedolizumab fil-vini f'VISIBLE 1 rċievew 300 mg vedolizumab fil-vini fil-ġimghat 0, 2, u 6 u kull 8 ġimghat minn hemm 'il quddiem sa ġimgha 52. F'gimgha 52, dawn il-pazjenti daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label u rċievew 108 mg vedolizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn. Ir-remissjoni klinika kif evalwata permezz tal-punteġġ parzjali Mayo nżammet f'77% tal-pazjenti f'gimgha 24 wara t-tranzizzjoni għal vedolizumab taħt il-ġilda fl-istudju ta' estensjoni open-label.

Marda ta' Crohn – vedolizumab għall-ghoti fil-vini

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab fil-vini għall-kura ta' pazjenti adulti b'marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever (punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn [CDAI - *Crohn's Disease Activity Index*] ta' 220 sa 450) kienu evalwati f'2 studji (GEMINI 2 u 3). Pazjenti rreġistrati kienu f'leww mill-inqas terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew antagonisti ta' TNF α (inkluż pazjenti li ma rrispondewx primarjament). Kienu permessi dozi stabbli fl-istess waqt ta' kortikosteroidi, immunomodulatori u antibijotiċi orali.

L-Istudju GEMINI 2 kien studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'gimgha 6 u gimgha 52. Il-pazjenti (n = 368) kienu randomised b'mod double-blind (3:2) biex jirċievu 2 dozi ta' vedolizumab 300 mg jew plaċebo f'gimgha 0 u gimgha 2. Iż-2 punti finali primarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika (definita b'hala punteġġ ta' CDAI ta' ≤ 150 punt) f'gimgha 6 u l-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku msahhah (definit b'hala tnaqqis ta' ≥ 100 punt fil-punteġġ ta' CDAI mil-linja bażi) f'gimgha 6 (ara Tabella 6).

GEMINI 2 kien jinkludi 2 ko-orti ta' pazjenti li rċewew vedolizumab f'gimghat 0 u 2: Pazjenti ta' ko-orti 1 kienu randomised biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo b'mod double-blind, u pazjenti ta' ko-orti 2 kienu kkurati b'vedolizumab 300 mg open-label. Biex tiġi evalwata l-effikaċja f'gimgha 52, 461 pazjent minn ko-orti 1 u 2 li kienu kkurati b'vedolizumab u kienu kisbu rispons kliniku (definit b'hala tnaqqis ta' ≥ 70 punt fil-punteġġ ta' CDAI mil-linja bażi) f'gimgha 6, kienu randomised b'mod double-blind (1:1:1) għal wiehed mill-korsijiet li ġejjin b'bidu f'gimgha 6: vedolizumab 300 mg kull 8 gimghat, vedolizumab 300 mg kull 4 gimghat, jew plaċebo kull 4 gimghat. Pazjenti li wrew rispons kliniku f'gimgha 6 kienu meħtieġa jibdew inaqqsu l-kortikosteroidi b'mod gradwali. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika f'gimgha 52 (ara Tabella 7).

L-Istudju GEMINI 3 kien it-tieni studju randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-effikaċja f'gimgha 6 u gimgha 10 fis-sottogrupp ta' pazjenti definiti b'hala li ma rrispondewx għal tal-inqas terapija konvenzjonali waħda u ma rrispondewx għal terapija b'antagonist ta' TNF α (inkluż dawk li primarjament ma rrispondewx) kif ukoll il-popolazzjoni globali, li kienet tinkludi wkoll pazjenti li ma rrispondewx għal mill-inqas terapija konvenzjonali waħda u qatt ma kienu hađu terapija b'antagonist ta' TNF α . Il-pazjenti (n = 416), li kienu jinkludu madwar 75% tal-pazjenti li ma rrispondewx għal antagonist ta' TNF α , kienu randomised b'mod double-blind (1:1) biex jirċievu vedolizumab 300 mg jew plaċebo f'gimghat 0, 2, u 6. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika f'gimgha 6 fis-sottopopolazzjoni li ma rrispondietx għal antagonist ta' TNF α . Kif innutat f'Tabella 6, għalkemm il-punt finali primarju ma ntlahaqx, l-analizi esploratorja turi li kienu osservati riżultati klinikament sinifikanti.

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja għall-istudji GEMINI 2 u 3 f'gimgha 6 u gimgha 10

| Studju Punt Finali | Plaċebo | Vedolizumab IV |
|---|----------------|----------------------------|
| Studju GEMINI 2 | | |
| Remissjoni klinika, gimgha 6 | | |
| Globali | 7% (n = 148) | 15%* (n = 220) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α | 4% (n = 70) | 11% (n = 105) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 9% (n = 76) | 17% (n = 109) |
| Rispons kliniku msahħaħ, gimgha 6 | | |
| Globali | 26% (n = 148) | 31% [†] (n = 220) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α | 23% (n = 70) | 24% (n = 105) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 30% (n = 76) | 42% (n = 109) |
| Bidla ta' CRP fis-serum mil-linja bażi sa gimgha 6, medjan (mcg/mL) | | |
| Globali [‡] | -0.5 (n = 147) | -0.9 (n = 220) |
| Studju GEMINI 3 | | |
| Remissjoni klinika, gimgha 6 | | |
| Globali [‡] | 12% (n = 207) | 19% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α [¶] | 12% (n = 157) | 15% [§] (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 12% (n = 50) | 31% (n = 51) |
| Remissjoni klinika, gimgha 10 | | |
| Globali | 13% (n = 207) | 29% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α ^{¶,‡} | 12% (n = 157) | 27% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 16% (n = 50) | 35% (n = 51) |
| Remissjoni klinika sostnuta ^{#¶} | | |
| Globali | 8% (n = 207) | 15% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α ^{¶,‡} | 8% (n = 157) | 12% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel | 8% (n = 50) | 26% (n = 51) |
| Rispons kliniku msahħaħ, gimgha 6 | | |
| Globali [^] | 23% (n = 207) | 39% (n = 209) |
| Falliment ta' Antagonist(i) ta' TNF α [‡] | 22% (n = 157) | 39% (n = 158) |
| Qatt ma ħadu Antagonist(i) ta' TNF α qabel [^] | 24% (n = 50) | 39% (n = 51) |

*p < 0.05

[†]mhux statistikament sinifikanti

[‡]punt finali sekondarju għandu jiġi meqjus bhala esploratorju minn proċedura statistika ta' ittestjar speċifikata minn qabel

[§]mhux statistikament sinifikanti, għalhekk il-punti finali l-oħra ma kinux ittestjati statistikament

[¶]n = 157 għall-plaċebo u n = 158 għal vedolizumab

[#]Remissjoni klinika sostnuta: remissjoni klinika f'gimghat 6 u 10

[^]Punt finali Esploratorju

Tabella 7. Riżultati tal-effikaċja għal GEMINI 2 f'gimgha 52

| | Placebo n = 153* | Vedolizumab IV kull 8 gimghat n = 154 | Vedolizumab IV kull 4 gimghat n = 154 |
|---|---------------------|---|---|
| Remissjoni klinika | 22% | 39% [†] | 36% [‡] |
| Rispons kliniku msahħah | 30% | 44% [‡] | 45% [‡] |
| Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi [§] | 16% | 32% [‡] | 29% [‡] |
| Remissjoni klinika li ddum [¶] | 14% | 21% | 16% |

*Il-grupp tal-placebo jinkludi daww il-individwi li rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u gimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu placebo minn gimgha 6 sa gimgha 52.

[†]p < 0.001

[‡]p < 0.05

[§]Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi li waqqfu l-kortikosteroidi b'bidu minn gimgha 6 u kienu f'remissjoni klinika f'gimgha 52. In-numru ta' pazjenti kien n = 82 għall-placebo, n = 82 għal vedolizumab kull 8 gimghat, u n = 80 għal vedolizumab kull 4 gimghat

[¶]Remissjoni klinika li ddum. Remissjoni klinika f'≥ 80% tal-visti tal-istudju inkluz il-vista finali (gimgha 52)

Analizi esploratorja eżaminat l-effetti ta' kortikosteroidi u immunomodulatorji fl-istess waqt fuq l-induzzjoni ta' remissjoni b'vedolizumab. Kura kkombinata, l-aktar notevoli b'kortikosteroidi fl-istess waqt, dehret li hija aktar effettiva biex tinduċi remissjoni fil-marda ta' Crohn minn vedolizumab wahdu jew flimkien ma' immunomodulatorji, li wriet differenza iżgħar mill-placebo fir-rata ta' remissjoni. Ir-rata ta' remissjoni klinika f'GEMINI 2 f'gimgha 6 kienet ta' 10% (differenza mill-placebo ta' 2%, CI ta' 95%: -6, 10) meta jingħata mingħajr kortikosteroidi meta mqabbel ma' 20% (differenza mill-placebo ta' 14%, CI ta' 95%: -1, 29) meta jingħata flimkien ma' kortikosteroidi. F'GEMINI 3 f'gimgha 6 u 10 ir-rati ta' remissjoni klinika rispettivi kienu ta' 18% (differenza mill-placebo ta' 3%, CI ta' 95%: -7, 13) u 22% (differenza mill-placebo ta' 8%, CI ta' 95%: -3, 19) meta jingħata mingħajr kortikosteroidi meta mqabbel ma' 20% (differenza mill-placebo ta' 11%, CI ta' 95%: 2, 20) u 35% (differenza mill-placebo ta' 23%, CI ta' 95%: 12, 33) rispettivament meta jingħata flimkien ma' kortikosteroidi. Dawn l-effetti ġew osservati kemm jekk ingħataw immunomodulatorji fl-istess waqt kif ukoll jekk le.

Analizi esploratorja ipprovdiet dejta addizzjonali dwar is sottopopolazzjonijiet prinċipali studjati. F'GEMINI 2, madwar nofs il-pazjenti ma kinux irrispondew għal terapija minn qabel b'antagonisti ta' TNFα. Fost dawn il-pazjenti, 28% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 8 gimghat, 27% li kienu qed jirċievu vedolizumab kull 4 gimghat, u 13% li kienu qed jirċievu placebo kisbu remissjoni klinika f'gimgha 52. Rispons kliniku msahħah intlaħaq f'29%, 38%, 21%, rispettivament, u remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi inkisbet f'24%, 16%, 0%, rispettivament.

Pazjenti li ma wrewx rispons f'gimgha 6 f'GEMINI 2 inżammu fl-istudju u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. Rispons kliniku msahħah kien osservata f'gimgha 10 u gimgha 14 għall-proporzjonijiet akbar ta' pazjenti fuq vedolizumab 16% u 22%, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti fuq placebo 7% u 12%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda differenza ta' sinifikanza klinika fir-remissjoni klinika bejn il-gruppi ta' kura f'dawn il-punti ta' żmien. Analizi ta' remissjoni klinika f'gimgha 52 f'pazjenti li ma kinux irrispondew f'gimgha 6 iżda kisbu rispons f'gimgha 10 jew gimgha 14 tindika li pazjenti b'CD li ma rrispondewx jistgħu jibbenefikaw minn doża ta' vedolizumab f'gimgha 10.

Pazjenti li ma baqgħux jirrispondu għal vedolizumab meta kkurati kull 8 gimghat f'GEMINI 2 thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f'23% tal-pazjenti f'gimgha 28 u fi 32% tal-pazjenti f'gimgha 52.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku wara li rċevew vedolizumab f'gimgha 0 u 2 u wara kienu randomised għall-placebo (għal 6 sa 52 gimgha) u ma baqgħux jirrispondu thallew jidhlu fi studju ta' estensjoni open-label u rċevew vedolizumab kull 4 gimghat. F'dawn il-pazjenti, remissjoni klinika inkisbet f'46% tal-pazjenti sa gimgha 28 u f'41% tal-pazjenti sa gimgha 52.

F'dan l-istudju ta' estensjoni open-label, remissjoni klinika u rispons kliniku kienu osservati f'pazjenti sa 196 ġimgħa.

Analizi esploratorja wriet li kien osservat titjib klinikament sinifikanti għal-gruppi ta' vedolizumab kull 4 ġimgħat u kull 8 ġimgħat f'GEMINI 2 u t-titjib kien oġhla b'mod sinifikanti meta mqabbel mal grupp tal-plaċebo mil-linja bażi sa ġimgħa 52 fuq il-puntegġi VAS EQ-5D u EQ-5D, il puntegġ IBDQ totali, u s-sottoskala IBDQ' ta' sintomi tal-musrana u tal-funzjoni sistemika.

Marda ta' Crohn - vedolizumab għall-ġhoti taht il-ġilda

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vedolizumab taht il-ġilda għall-kura ta' pazjenti b'marda ta' Crohn b'attività moderata sa severa (puntegġ CDAI ta' 220 sa 450) intwerew fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li evalwa l-punti finali tal-effikaċja f'ġimgħa 52 (VISIBLE 2). F'VISIBLE 2, pazjenti rreġistrati (n = 644) kellhom rispons inadegwat għal, telf ta' ripsons għal, jew intolleranza għal terapija konvenzjonali waħda, inkluż kortikosteroidi, immunomodulatori, u/jew antagonisti ta' TNF α (inkluż pazjenti li primarjament ma rrispondewx). Kienu permessi fl-istess waqt doži stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi u/jew immunomodulatori orali.

Pazjenti li kisbu rispons kliniku għal kura open-label b'vedolizumab fil-vini f'ġimgħa 6 kienu eligibbli biex jiġu randomised. Għall-evalwazzjoni tal-punti finali f'ġimgħa 52, 409 (64%) pazjenti ġew randomised u kkurati b'mod double-blind (2:1) biex jirċievu 108 mg vedolizumab taht il-ġilda (n = 275) jew plaċebo taht il-ġilda (n = 134) kull ġimgħatejn.

Id-demografiċi tal-linja bażi kienu simili għal pazjenti fil-gruppi ta' vedolizumab u tal-plaċebo. Is-CDAI fil-linja bażi kien > 330 (marda ta' Crohn severa) f'madwar 41% u \leq 330 (marda ta' Crohn moderata) f'madwar 59% tal-popolazzjoni globali tal-istudju.

Minn ġimgħa 6, pazjenti li kienu kisbu rispons kliniku (definit bħala tnaqqis ta' \geq 70 punt fil-puntegġ ta' CDAI mil-linja bażi) u li kienu qed jirċievu kortikosteroidi kienu meħtieġa jibdeu inaqqsu l-kortikosteroidi b'mod gradwali. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f'remissjoni klinika (puntegġ ta' CDAI \leq 150) f'ġimgħa 52. Il-punti finali sekondarji kienu l-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku msahħaħ (tnaqqis ta' \geq 100 punti fil-puntegġ ta' CDAI mil-linja bażi) f'ġimgħa 52, il-proporzjon ta' pazjenti b'remissjoni mingħajr kortikosteroidi (pazjenti li kienu qed jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi li waqqfu l-kortikosteroidi u kienu f'remissjoni klinika) f'ġimgħa 52, u l-proporzjon ta' pazjenti li qatt ma kienu hađu antagonist ta' TNF α li kisbu remissjoni klinika (puntegġ ta' CDAI \leq 150) f'ġimgħa 52. Tabella 8 turi r-riżultati evalwati mill-punti finali primarji u sekondarji.

Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 ta' VISIBLE 2

| Punt finali* | Plaċebo [†] n = 134 | Vedolizumab SC 108 mg kull gimghatejn n = 275 | Stima [‡] tad- differenza fil-kura (95% CI) Vedolizumab SC kontra Plaċebo | Valur p [‡] |
|---|---------------------------------|---|--|-------------------------|
| Remissjoni klinika [§] | 34.3% | 48.0% | 13.7 (3.8, 23.7) | p = 0.008 |
| Rispons kliniku msahha [#] | 44.8% | 52.0% | 7.3 (-3.0, 17.5) | p = 0.167 (NS) |
| Remissjoni minghajr kortikosteroidi ^{**} | 18.2% | 45.3% | 27.1 (11.9, 42.3) | p = 0.002 ^{**} |
| Remissjoni klinika ta' pazjenti li qatt ma kienu hađu antagonist ta' TNF α ^{††} | 42.9% | 48.6% | 4.3 (-11.6, 20.3) | p = 0.591 ^{**} |

*Il-punti finali huma pprezentati fl-ordni li twettaq l-ittestjar b'sekwenza fissa għall-kontroll ta' zball tat-Tip 1 f'5%

[†]Il-grupp tal-plaċebo jinkludi dawk l-individwi li rċievu vedolizumab fil-vini f'gimgha 0 u gimgha 2, u kienu randomised biex jirċievu plaċebo minn gimgha 6 sa gimgha 52.

[‡]L-istima tad-differenza fit-trattament u l-valur p għall-punti finali kollha hi bbażata fuq il-metodu Cochrane-Mantel-Haenszel

[§]Remissjoni klinika: Puntegġ CDAI \leq 150, f'gimgha 52

[#]Rispons kliniku msahha: tnaqqis ta' \geq 100 punt fil-puntegġ tas-CDAI mil-linja bażi (gimgha 0), f'gimgha 52

^{**}Remissjoni klinika minghajr kortikosteroidi: Pazjenti li kienu jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi li waqqfu l-kortikosteroidi u kienu f'remissjoni klinika f'gimgha 52. L-għadd ta' pazjenti li kienu qed jużaw kortikosteroidi orali fil-linja bażi kien n = 44 għal plaċebo u n = 95 għal vedolizumab taħt il-gilda.

^{††} Remissjoni klinika (puntegġ tas-CDAI \leq 150, f'gimgha 52) f'pazjenti li qatt ma kienu hađu antagonist ta' TNF α (n = 63 plaċebo; n = 107 vedolizumab taħt il-gilda)

^{**} valur p nominali

NS = mhux sinifikanti (valur p 2-tailed > 0.05)

Il-punti finali primarji u sekondarji ġew analizzati f'sottogruppi ta' pazjenti li qatt ma kienu hađu antagonist ta' TNF α qabel (42%; n = 170), pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija preċedenti b'antagonist ta' TNF α (51%; n = 210), u pazjenti li kienu esposti għal terapija b'antagonist ta' TNF α qabel iżda li ma esperjenzawx nuqqas ta' rispons għat-trattament (7%; n = 29) Ir-riżultati ta' pazjenti tal-istudju li ġew ikkurati bi plaċebo u b'vedolizumab taħt il-gilda f'dawn is-sottogruppi huma pprezentati f'Tabelli 9 u 10.

Tabella 9. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 ta' pazjenti li qatt ma kienu hađu antagonist ta' TNF α qabel f'VISIBLE 2

| Punt finali | Plaċebo n = 63 | Vedolizumab SC 108 mg kull gimghatejn n = 107 | Differenza fit-trattament (95% CI) Vedolizumab SC kontra Plaċebo |
|--|-------------------|---|---|
| Remissjoni klinika | 42.9% | 48.6% | 4.3 (-11.6, 20.3) |
| Rispons kliniku msahha | 47.6% | 54.2% | 4.4 (-11.6, 20.3) |
| Remissjoni minghajr kortikosteroidi ^{**} | 18.2% | 41.0% | 22.8 (-3.2, 46.8) |

^{**} Pazjenti li qatt ma kienu hađu terapija b'antagonist ta' TNF α u li kienu qed jiehdu kortikosteroidi orali fil-linja bażi kienu n = 22 għall-plaċebo u n = 39 għal vedolizumab taħt il-gilda

Tabella 10. Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 ta' pazjenti li ma rrispondewx għal terapija b'antagonist ta' TNF α f'VISIBLE 2

| Punt finali | Plaċebo n = 59 | Vedolizumab SC 108 mg | Differenza fit- trattament (95% CI) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|---|
| | | kull gimagħtejn n = 151 | Vedolizumab SC kontra Plaċebo |
| Remissjoni klinika | 28.8% | 46.4% | 17.6 (3.8, 31.4) |
| Rispons kliniku msahħaħ | 45.8% | 49.0% | 3.2 (-11.8, 18.2) |
| Remissjoni mingħajr kortikosteroidi** | 15.0% | 46.2% | 31.2 (5.2, 54.5) |

**Pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija preċedenti b'antagonist ta' TNF α u li kienu qed jieħdu kortikosteroidi orali fil-linja bażi kienu n = 20 għall-plaċebo u n = 52 għal vedolizumab taħt il-gilda

HRQOL ġie evalwat b'IBDQ, strument speċifiku għall-marda, u EQ-5D (inkluż EQ-5D VAS), li hi miżura generika. Il-prodottività tax-xogħol ġiet evalwata minn WPAI-CD. Pazjenti kkurati b'vedolizumab taħt il-gilda żammew it-titjib fil-puntegġi tal-IBDQ, EQ-5D u WPAI-CD f'gimgha 52 aktar mill-pazjenti li rċievew il-plaċebo.

Pazjenti li temmew VISIBLE 2 kienu eligibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni open-label li għadu għaddej biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' kura b'vedolizumab taħt il-gilda f'pazjenti b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'vedolizumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' doża waħda u doži multipli ta' vedolizumab kienet studjata f'individwi f'sahħithom u f'pazjenti b'kolite ulċerattiva jew bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever.

Assorbiment

F'pazjenti li ngħataw 300 mg vedolizumab fil-vini bhala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta f'gimghat 0 u 2, il-konċentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fis-serum f'gimgha 6 kienu ta' 27.9 mcg/mL (SD \pm 15.51) f'kolite ulċerattiva u 26.8 mcg/mL (SD \pm 17.45) fil-marda ta' Crohn. Fi studji b'vedolizumab fil-vini, li bdew f'gimgha 6, il-pazjenti rċievew 300 mg vedolizumab fil-vini kull 8 jew 4 gimghat. F'pazjenti b'kolite ulċerattiva, il-konċentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fi stat fiss fis-serum kienu ta' 11.2 mcg/mL (SD \pm 7.24) u 38.3 mcg/mL (SD \pm 24.43), rispettivament. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, il-konċentrazzjonijiet medji l-aktar baxxi fi stat fiss fis-serum kienu ta' 13.0 mcg/mL (SD \pm 9.08) u 34.8 mcg/mL (SD \pm 22.55), rispettivament.

Fi studji f'pazjenti b'kolite ulċerattiva jew marda ta' Crohn li rċievew vedolizumab taħt il-gilda, li nbdiat f'gimgha 6, il-pazjenti rċievew 108 mg vedolizumab taħt il-gilda kull gimagħtejn. Il-konċentrazzjonijiet minimi medji ta' serum fl-istat fiss kienu 35.8 mcg/mL (SD \pm 15.2) f'pazjenti b'kolite ulċerattiva u 31.4 mcg/mL (SD \pm 14.7) f'pazjenti bil-marda ta' Crohn. Il-bijodisponibilità ta' vedolizumab wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 108 mg vedolizumab taħt il-gilda meta mqabbla ma' l-ghoti ta' doża waħda fil-vini kienet ta' madwar 75%. Iż-żmien medjan biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum (t_{max}) kien 7 ijiem (meda ta' bejn 3 u 14-il ġurnata), u l-medja tal-konċentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) kienet 15.4 mcg/mL (SD \pm 3.2).

Distribuzzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta' distribuzzjoni ta' vedolizumab huwa madwar 5 litri. It-twahhil ta' vedolizumab mal-proteini tal-plażma ma ġiex evalwat. Vedolizumab huwa antikorp monoklonali terapewtiku u mhux mistenni li jehel mal-proteini tal-plażma.

Vedolizumab ma jgħaddix mill-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ wara għoti fil-vini. Vedolizumab 450 mg mogħti fil-vini ma kienx osservat fil-fluwidu ċerebrospinali ta' individwi f'saħħithom.

Eliminazzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq *data* minn għoti fil-vini u taħt il-ġilda tindika li t-tneħħija ta' vedolizumab hi ta' madwar 0.162 L/jum (mill-passaġġ ta' eliminazzjoni lineari) u l-half-life fis-serum hi ta' 26 jum. Ir-rotta eżatta ta' eliminazzjoni ta' vedolizumab mhux magħrufa. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissugġerixxi li filwaqt li albumina baxxa, piż tal-ġisem oġhla u kura minn qabel b'medicini kontra TNF jistgħu jżidu t-tneħħija ta' vedolizumab, id-daqs tal-effetti tagħhom mhux meqjus li huwa klinikament rilevanti.

Linearità

Vedolizumab wera farmakokinetika lineari f'koncentrazzjonijiet fis serum oġhla minn 1 mcg/mL.

Popolazzjonijiet speċjali

L-età m'għandhiex impatt fuq it-tneħħija ta' vedolizumab f'pazjenti b'kolite ulċerattiva u bil-marda ta' Crohn bbażati fuq l-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Ma sarux studji formali biex jiġu eżaminati l-effetti ta' indeboliment renali jew epatiku fuq il-farmakokinetika ta' vedolizumab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji fuq l-annimali fit-tul b'vedolizumab biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku tiegħu peress li ma jeżistux mudelli b'rispons farmakoloġiku għall-antikorpi monoklonali. Fi speċi b'rispons farmakoloġiku (xadini cynomolgus), ma kienx hemm evidenza ta' iperplażja ċellulari jew ta' immunomodulazzjoni sistemika li potenzjalment jistgħu jkunu assoċjati ma onkoġenesi fi studji dwar l-effett tossiku li damu 13 u 26 ġimġha. Barra dan, ma kinux osservati effetti ta' vedolizumab fuq ir-rata proliferattiva jew fuq iċ-ċitotossicità ta' linja ta' ċelluli ta' tumur uman li tesprimi l-integrin $\alpha_4\beta_7$ in vitro.

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità fl-annimali b'vedolizumab. Ma tistax tittiehed konklużjoni definittiva dwar l-organi riproduttivi maskili fi studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadin cynomolgus. Minhabba n-nuqqas ta' rbit ta' vedolizumab mat tessut riproduttiv maskili fix-xadini u l-bnedmin, u l-fertilità maskili intatta osservata fi ġrieden b'integrin β_7 nieqes, mhux mistenni li vedolizumab jaffettwa l-fertilità maskili.

L-għoti ta' vedolizumab lil xadini cynomolgus tqal fil-biċċa l-kbira tat tqala ma wassal għall-ebda evidenza ta' effetti ta' teratoġenicità u fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fi frieħ b'età sa 6 xhur. Livelli baxxi (< 300 mcg/L) ta' vedolizumab kienu osservati f'jum 28 wara t-twelid fil-halib ta' 3 minn 11-il xadina cynomolgus ikkurati b'100 mg/kg ta' vedolizumab mogħti kull ġimagħtejn iżda fl-ebda animal li rċieva 10 mg/kg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate
Sodium citrate dihydrate
L-histidine
L-histidine monohydrochloride
L-arginine hydrochloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C-8 °C). Żomm is-siringi mimlija għal-lest jew il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Tagħmilhomx fil-friża.

Jekk ikun hemm bżonn, is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest jistgħu jithallew barra mill-frigġ protetti mid-dawl fit-temperatura tal-kamra (sa 25 °C) sa 7 ijiem. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest jekk ikunu thallew barra mill-frigġ għal aktar minn 7 ijiem.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa tal-ħġieg tat-Tip I, ta' 1 mL, b'labra ta' 1.27 cm li jkollha ħajt irqiq u gauge ta' daqs 27. Is-siringa għandha għatu tal-labra tal-lastku mdawwar b'qoxra tal-plastik u b'tapp tal-lastku.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' vedolizumab taħt il-ġilda hi sistema ta' għoti tal-mediċina li tintrema wara l-użu b'doża waħda li tithaddem permezz ta' injezzjoni manwali. Kull siringa mimlija għal-lest hi mgħammra b'apparat ta' sigurtà li jiġi attivat biex jestendi u jsakkar għatu fuq il-labra ladarba l-injezzjoni tkun tlestiet.

Pakketti ta' siringa waħda jew tnejn mimlija għal-lest, u pakketti multipli ta' 6 (6 pakketti ta' 1) siringi mimlija għal-lest.

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest f'siringa ta' 1 mL tal-ħġieg tat-Tip I u b'labra ta' 1.27 cm li jkollha ħajt irqiq u gauge ta' daqs 27. Is-siringa għandha għatu tal-labra tal-lastku mdawwar b'qoxra tal-plastik u b'tapp tal-lastku.

Il-pinna mimlija għal-lest ta' vedolizumab taħt il-ġilda hi sistema ta' għoti tal-mediċina li tintrema wara l-użu b'doża waħda li tithaddem permezz ta' injezzjoni mekkanika. Kull pinna mimlija għal-lest hi mgħammra b'protezzjoni tal-labra awtomatizzata li testendi u tissakkar fuq il-labra ladarba l-apparat jitneħħa mis-sit tal-injezzjoni.

Pakketti ta' pinna waħda jew tnejn mimlija għal-lest, u pakketti multipli ta' 6 (6 pakketti ta' 1) pinen mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar ieħor

Istruzzjonijiet għall-għoti

Wara li tneħhi s-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest mill-frigġ, stenna 30 minuta qabel ma tinjetta biex tagħti ċans lis-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra.

Thallix is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest f'xemx diretta.

Tagħmilhomx fil-friza. Tużahomx jekk gew iffriżati.

Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Is soluzzjoni għandha tkun bla kulur sa isfar. Tużax siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest bi frak viżibbli jew tibdil fil-kulur.

Kull siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

EU/1/14/923/002: siringa waħda mimlija għal-lest

EU/1/14/923/003: 2 siringi mimlija għal-lest

EU/1/14/923/004 Pakkett multiplu: 6 (6 pakketti ta' 1) siringi mimlija għal-lest

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

EU/1/14/923/005: pinna waħda mimlija għal-lest

EU/1/14/923/006: 2 pinen mimlija għal-lest

EU/1/14/923/007 Pakkett multiplu: 6 (6 pakketti ta' 1) pinen mimlija għal-lest

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Mejju 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' Diċembru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
L-ISTATI UNITI

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801
L-ISTATI UNITI

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.
9450 Winnetka Avenue North
Minneapolis
MN 55445
L-ISTATI UNITI

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (300 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 300 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 300 mg ta' vedolizumab.
Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 60 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sucrose, L-histidine, monohydrochloride L-histidine, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT (300 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Entyvio 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
vedolizumab
Għal użu fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

300 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (BIL-KAXXA L-BLU) – SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (108 mg)
(ESKLUŽI PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest
2 siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.
Tintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU) (108 mg)
(6x1 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 6 (6 pakketti ta' 1) siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/004 (6x1 siringi mimlija għal-lest)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) — SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST (108 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/004 (6x1 siringi mimlija għal-lest)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
GHATU (SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST) (108 mg)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
vedolizumab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jintuża darba biss.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA (108 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Entyvio 108 mg injezzjoni
vedolizumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.68 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (BIL-KAXXA L-BLU) – PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (108 mg)
(ESKLUŽI PAKKETTI MULTIPLI)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pinna wahda mimlija għal-lest
2 pinen mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Tintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU) (108 mg)
(6x1 PINEN MIMLIJA GHAL-LEST)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 6 (6 pakketti ta' 1) pinen mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/007 (6x1 pinen mimlija għal-lest)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) —
PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (108 mg)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
vedolizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine
monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett
fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pinna wahda mimlija għal-lest

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/923/007 (6x1 pinna mimlija għal-lest)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
GHATU (PINNA MIMLIJA GHAL-LEST) (108 mg)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
vedolizumab

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S (bħala l-logo ta' Takeda)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jintuża darba biss.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-PINNA (108 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Entyvio 108 mg injezzjoni
vedolizumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.68 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Entyvio 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni vedolizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Entyvio
3. Kif se jingħata Entyvio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Entyvio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża

X'inhu Entyvio

Entyvio fih is-sustanza attiva 'vedolizumab'. Vedolizumab jagħmel parti minn grupp ta' medicini bijoloġiċi msejha antikorpi monoklonali (MAbs - *monoclonal antibodies*).

Kif jahdem Entyvio

Entyvio jahdem billi jimblokka proteina fuq il-wiċċ ta' ċelluli bojod tad-demm li jikkawżaw l-infjammazzjoni f'kolite ulċerattiva, fil-marda ta' Crohn u fil-pawċite. Dan inaqqas l-infjammazzjoni.

Għal xiex jintuża Entyvio

Entyvio jintuża biex jikkura s-sinjali u s-sintomi fl-adulti ta':

- kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever
- marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever
- pawċite kronika attiva b'mod moderat sa sever.

Kolite Ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda li tikkawża infjammazzjoni fil-musrana l-kbira. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda li tikkawża infjammazzjoni fis-sistema diġestiva. Jekk għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Pawċite

Il-pawċite hija marda li tikkawża infjammazzjoni tal-kisja tal-borża, li tkun giet maħluqa waqt l-operazzjoni kirurġika biex tiġi ttrattata l-kolite ulċerattiva. Jekk għandek il-pawċite, l-ewwel jaf tingħata l-antibijotiċi. Jekk ma tirrispondix daqshekk tajjeb għall-antibijotiċi, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Entyvio

Tużax Entyvio

- jekk inti allerġiku għal vedolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek infezzjoni severa attiva – bħal TB (tuberkulozi), avvelenament tad-demem, dijarea u rimettar severi (gastroenterite), infezzjoni fis-sistema nervuża.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Entyvio:

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih meta tirċievi din il-medicina għall-ewwel darba, matul il-kura, u bejn doża u oħra:

- jekk inti jkollok vista mċajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, bidla fil-mod kif inti timxi jew problemi fil-bilanċ tiegħek, tnevmim persistenti, tnaqqis fis-sensazzjoni jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' **kondizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-moħħ** magħrufa bħala lewkoencefalopatija multifokali progressiva (**PML - progressive multifocal leukoencephalopathy**).
- jekk inti għandek **infezzjoni**, jew taħseb li għandek infezzjoni – is-sinjali jinkludu sirdat, tertir, sogħla persistenti jew deni għoli. Xi infezzjonijiet jistgħu jsiru serji u possibilmment anki ta' periklu għall-ħajja jekk jithallew mhux ikkurati.
- jekk inti jkollok sinjali ta' **reazzjoni allerġika jew ta' reazzjoni oħra għall-infużjoni** bħal tharhir, diffikultà biex tiehu nifs, horriqija, ħakk, nefha jew sturdament. Dawn jistgħu jseħħu waqt jew wara l-infużjoni. Għal tagħrif aktar dettaljat, ara reazzjonijiet għall-infużjoni u allerġiċi f' sezzjoni 4.
- jekk inti se tirċievi xi **tilqima** jew reċentement ġejt imlaqqam/imlaqqma. Entyvio jista' jaffettwa l-mod kif inti tirrispondi għal tilqima.
- jekk inti għandek kanċer, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk tistax tinghata Entyvio.
- jekk inti mhux qed thossok aħjar peress li vedolizumab jista' jieħu sa 14-il ġimgħa biex jaħdem f'xi pazjenti b'marda ta' Crohn attiva ħafna.

Tfal u adolexxenti

Entyvio mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal jew adolexxenti (b'età inqas minn 18-il sena) minħabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar l-użu ta' din il-medicina f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Entyvio

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

- Entyvio m'għandux jinghata ma' medicini bijoloġiċi oħra li jrażżnu s sistema immuni tiegħek peress li l-effett ta' dan mhux magħruf.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel ħadt:

- natalizumab (medicina użata għall-isklerozi multipla) jew
- rituximab (medicina użata għal ċerti tipi ta' kanċer u l-artrite reumatika).

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tinghata Entyvio.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tqala

L-effetti ta' Entyvio f'nisa tqal mhumiex magħrufa. Għalhekk, din il-mediċina mhux rakkomandata għall-użu waqt it-tqala. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk il-benefiċċju għalik jegħlibx b'mod ċar ir-riskju potenzjali għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, inti avzata biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tuża Entyvio. Għandek tuża kontraċezzjoni adegwata waqt il-kura u għal mill-inqas 4.5 xhur wara l-aħħar kura.

Treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'. Entyvio jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed l-effett li jista' jkollu fuq it-tarbija tiegħek u fuq il-prodozzjoni tal-halib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'Entyvio wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tat-terapija għalik."

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina għandha effett żgħir ħafna fuq il-hila tiegħek biex issuq jew tuża għodda jew magni. Numru żgħir ta' pazjenti kellhom sturdament wara li rċevew Entyvio. Jekk thossok sturdut/a, issuqx u tużax għodda jew magni.

3. Kif se jingħata Entyvio

Kemm se tirċievi Entyvio

Kura b'Entyvio għall-kolite ulċerattiva, għall-marda ta' Crohn u għall-pawċite hija l-istess.

Id-doża rakkomandata hija 300 mg ta' Entyvio mogħtija kif ġej (ara t-tabella taħt):

| Numru ta' kura (infużjoni) | Meta tingħata l-kura (infużjoni) |
|----------------------------|----------------------------------|
| Kura 1 | Ġimgħa 0 |
| Kura 2 | Ġimagħtejn wara Kura 1 |
| Kura 3 | 6 ġimgħat wara Kura 1 |
| Kura addizzjonali | Kull 8 ġimgħat |

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbidel dan il-programm ta' kura skont kif jaħdem fuqek Entyvio.

- L-infużjoni se tingħatalek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek, permezz ta' dripp f'wahda mill-vini ta' driegħ (infużjoni fil-vini) fuq madwar 30 minuta.
- Għall-ewwel żewġ infużjonijiet, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjawk mill-qrib waqt l-infużjoni u għal madwar sagħtejn wara li tintemm l-infużjoni. Għall-infużjonijiet kollha sussegwenti (wara l-ewwel 2), inti se tkun immonitorjat/a waqt l-infużjoni u għal madwar siegħa wara li tintemm l-infużjoni.

Jekk tinsa jew taqbez l-infużjoni tiegħek ta' Entyvio

Jekk tinsa jew taqbez appuntament biex tirċievi l-infużjoni, għamel appuntament ieħor malajr kemm jista' jkun.

Jekk tieqaf tuża Entyvio

Tiqafx tuża Entyvio qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatement** jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- reazzjonijiet allergiċi (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100); is-sinjali jistgħu jinkludu tharħir jew diffikultà biex tiehu n-nifs, horriqija, ħakk tal-ġilda, nefha, thossok ma tiflahx, uġiġh fis-sit tal-infużjoni, ħmura fil-ġilda u
- infezzjonijiet (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10); is-sinjali jinkludu: sirdat jew tertir, deni għoli jew raxx

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun** jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn perusna waħda minn kull 10)

- riħ komuni
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh ta' ras

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- pnemonja
- infezzjoni tal-musrana l-kbira minħabba batterji ta' *Clostridium difficile*
- deni
- infezzjoni fis-sider
- għeja
- sogħla
- riħ (influenza)
- uġiġh ta' dahar
- uġiġh fil-griżmejn
- infezzjoni fis-sinus
- ħakk / jkollok il-ħakk
- raxx u ħmura
- uġiġh fid-driegħ/riġel
- bugħawwieġ fil-muskoli
- dgħufija fil-muskoli
- infezzjoni fil-griżmejn
- influenza fl-istonku
- infezzjoni anali
- ferita anali
- ippurgar iebes
- nefha fl-istonku
- tgħaddi l-gass
- pressjoni għolja
- tingiż jew tmemnim
- ħruq ta' stonku
- murliti
- imnieher imblukkat
- ekżema
- għaraq matul il-lejl
- akne (ponot)
- demm fir-rektum

- skonfort fis-sider
- ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- ħmura u sensitività ta' follikulu tax-xagħar
- infezzjoni mill-moffa fil-griżmejn u l-halq
- infezzjoni fil-vaġina
- vista mċajpra (telf taċ-ċarezza tal-vista)

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- reazzjoni allergika f'daqqa u serja li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, nefħa, qalb tħabbat b'mod mgħaġġel, għaraq, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, telf mis-sensi u kollass (reazzjoni anafilattika u xokk anafilattiku)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- marda tal-pulmun li tikkawża qtugħ ta' nifs (marda tal-interstizju tal-pulmun)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Entyvio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, u fuq it-tikketta, wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Entyvio jingħata minn tabib jew infermier u l-pazjenti m'għandhomx bżonn jaħżnu jew jimmaniġġjaw Entyvio.

Entyvio huwa għall-użu ta' darba biss.

Kunjett mhux miftuħ: Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti: Uża immedjament. Jekk dan ma jkunx possibbli, is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinħażen għal sa 8 sigħat f'temperatura ta' 2 °C-8 °C. Is-soluzzjoni dilwita f'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni tista' tinħażen sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali ta' mhux aktar minn 25 °C, jew sa 24 siegħa fi friġġ (2 °C-8 °C), jew sa 12-il siegħa fit-temperatura tal-kamra u fi friġġ (2 °C-8 °C) sa total kombinat ta' 24 siegħa. Perjodu ta' 24 siegħa jista' jinkludi sa 8 sigħat f'temperatura ta' 2 °C-8 °C għal soluzzjoni rikostitwita f'kunjett u sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 20 °C-25 °C għal soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infużjoni iżda l-borża tal-infużjoni trid tinżamm fi friġġ (2 °C-8 °C) għall-bqija tal-perjodu ta' 24 siegħa. Kwalunkwe ħin li s-soluzzjoni rikostitwita tkun inżammet fil-kunjett għandu jitnaqqas mill-ħin li s-soluzzjoni tista' tinżamm fil-borża tal-infużjoni.

Tagħmlux fil-friza.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew tibdil fil-kulur (is-soluzzjoni għandha tkun ċara jew opalexxenti, bla kulur sa isfar ċar) qabel l-għoti.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Entyvio

- Is-sustanza attiva hi vedolizumab. Kull kunjett fih 300 mg ta' vedolizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, u polysorbate 80.

Kif jidher Entyvio u l-kontenut tal-pakkett

- Entyvio huwa trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ fornut f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lasktu u għatu tal-plastik.
- Kull pakkett ta' Entyvio fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Dan il-fuljett huwa disponibbli f' disinni adattati għall-pazjent għomja jew b'vista mnaqqsa u dawn jistgħu jiġu mitluba minn għand ir-rappreżentant lokali rispettiv tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-infużjoni

1. Uża teknika asettika meta tipprepara Entyvio soluzzjoni għall-infużjoni fil-vini.
2. Neħhi l-għatu *flip off* mill-kunjett u imsaħ b'imselha tal-alkoħol. Irrikostitwixxi vedolizumab b'4.8 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet sterili fit-temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C), permezz ta' siringa b'labra bi ħxuna ta' 21-25.
3. Daħhal il-labra fil-kunjett minn ġon-nofs tat-tapp u dderiegi l-fluss tal-likwidu għal mal-ġenb tal-kunjett biex tevita li tiffurma ragħwa eċċessiva.
4. Dawwar il-kunjett bil-mod għal mill-inqas 15-il sekonda. Thawwadx bis-saħħa u ddawwarx il-kunjett ta' taht fuq.
5. Ħalli l-kunjett joqgħod għal sa 20 minuta fit-temperatura tal-kamra (20 °C-25 °C), sabiex thalli r-rikostituzzjoni ssir u biex xi ragħwa li jista' jkun hemm toqgħod; matul dan iż-żmien il-kunjett jista' jiddawwar u jiġi spezzjonat biex tara jekk inħallx. Jekk ma jkunx inħall għal kollox wara 20 minuta, halli 10 minuta oħra biex jinħall.
6. Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel id-dilwizzjoni. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara jew opalexenti, bla kulur sa isfar ċar u bla frak viżibbli. M'għandhiex tingħata soluzzjoni rikostitwita b'kulur mhux karatteristiku jew li fiha l-frac.
7. Ġaladarba jinħall, aqleb il-kunjett bil-mod 3 darbiet.
8. Immedjatament iġbed 5 mL (300 mg) ta' Entyvio rikostitwit permezz ta' siringa b'labra bi ħxuna ta' 21-25.
9. Żid il-5 mL (300 mg) ta' Entyvio rikostitwit ma' 250 mL ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, u bil-mod ħawwad il-borża tal-infużjoni (m'hemmx għalfejn jitneħħa 5 mL ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni mill-borża tal-infużjoni qabel jiżdied Entyvio). Iżżidx prodotti mediċinali oħra mas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata jew mas-sett għall-infużjoni fil-vini. Għati s-soluzzjoni għall-infużjoni fuq 30 minuta.

La darba rikostitwita, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tintuża malajr kemm jista' jkun.

| | Kundizzjoni tal-Hażna | |
|--|------------------------------|---------------------------|
| | Fil-frigg (2 °C-8 °C) | 20 °C-25 °C |
| Soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett | 8 sigħat | Iżzomm ¹ |
| Soluzzjoni dilwita f' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni | 24 siegħa ^{2,3} | 12-il siegħa ² |

¹ Għandek sa 30 minuta għar-rikostituzzjoni

² Dan il-ħin jassumi li s-soluzzjoni rikostitwita tiġi dilwita immedjatament fis-soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni u li tinżamm fil-borża tal-infużjoni biss. Kwalunkwe ħin li s-soluzzjoni rikostitwita tkun inżammet fil-kunjett għandu jitnaqqas mill-ħin li s-soluzzjoni tista' tinżamm fil-borża tal-infużjoni.

³ Dan il-perjodu jista' jinkludi sa 12-il siegħa f' temperatura ta' 20 °C-25 °C.

Tagħmlux fil-friza. Taħzinx kwalunkwe porzjon mhux użat tas-soluzzjoni rikostitwita jew tas-soluzzjoni għall-infużjoni għall-użu mill-ġdid.

Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest vedolizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Entyvio
3. Kif għandek tuża Entyvio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Entyvio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża

X'inhu Entyvio

Entyvio fih is-sustanza attiva 'vedolizumab'. Vedolizumab jagħmel parti minn grupp ta' medicini bijoloġiċi msejha antikorpi monoklonali (MAbs - *monoclonal antibodies*).

Kif jaħdem Entyvio

Entyvio jaħdem billi jimblokka proteina fuq il-wiċċ ta' ċelluli bojod tad-demm li jikkawżaw l-infjammazzjoni f'kolite ulċerattiva u fil-marda ta' Crohn. Dan inaqqas l-infjammazzjoni.

Għal xiex jintuża Entyvio

Entyvio jintuża biex jikkura s-sinjali u s-sintomi fl-adulti ta':

- kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever
- marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever

Kolite Ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda li tikkawża infjammazzjoni fil-musrana l-kbira. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda li tikkawża infjammazzjoni fis-sistema diġestiva. Jekk għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Entyvio

Tużax Entyvio

- jekk inti allerġiku għal vedolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek infezzjoni severa attiva - bħat-TB (tuberkulozi), avvelenament tad-demem, dijarea u rimettar severi (gastroenterite), infezzjoni fis-sistema nervuża.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Entyvio.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih meta tuża din il-medicina għall-ewwel darba, matul il-kura, u bejn doża u oħra:

- jekk inti jkollok vista m'cajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, bidla fil-mod kif inti timxi jew problemi fil-bilanċ tiegħek, tnevmim persistenti, tnaqqis fis-sensazzjoni jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' **kondizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-mohħ** magħrufa bħala lewkoencefalopatija multifokali progressiva (**PML - progressive multifocal leukoencephalopathy**).
- jekk inti għandek **infezzjoni**, jew taħseb li għandek infezzjoni - is-sinjali jinkludu sirdat, tertir, sogħla persistenti jew deni għoli. Xi infezzjonijiet jistgħu jsiru serji u possibilment anki ta' periklu għall-ħajja jekk jithallew mhux ikkurati.
- jekk inti jkollok sinjali ta' **reazzjoni allerġika** bħal tharhir, diffikultà biex tieħu nifs, horriqija, hakk, nefha jew sturdament. Għal tagħrif aktar dettaljat, ara reazzjonijiet allerġiċi f'sezzjoni 4.
- jekk inti se tirċievi xi **tilqima** jew reċentement ġejt imlaqqam/imlaqqma. Entyvio jista' jaffettwa l-mod kif inti tirispondi għal tilqima.
- jekk inti għandek kanċer, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk tistax tingħata Entyvio.
- jekk inti mhux qed thossok aħjar peress li vedolizumab jista' jieħu sa 14-il ġimgha biex jaħdem f'xi pazjenti b'marda ta' Crohn attiva hafna.

Tfal u adolexxenti

Entyvio mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal jew adolexxenti (b'età inqas minn 18-il sena) minħabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar l-użu ta' din il-medicina f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Entyvio

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

- Entyvio m'għandux jingħata ma' medicini bijoloġiċi oħra li jrażżnu s sistema immuni tiegħek peress li l-effett ta' dan mhux magħruf.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel ħadt:

- natalizumab (medicina użata għall-isklerozi multipla) jew
- rituximab (medicina użata għal ċerti tipi ta' kanċer u l-artrite rewmatika).

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Entyvio.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tqala

L-effetti ta' Entyvio f'nisa tqal mhumiex maghrufa. Għalhekk, din il-medicina mhux rakkomandata għall-użu waqt it-tqala. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk il-benefiċċju għalik jegħlibx b'mod ċar ir-riskju potenzjali għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, inti avzata biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tuża Entyvio. Għandek tuża kontraċezzjoni adegwata waqt il-kura u għal mill-inqas 4.5 xhur wara l-aħħar kura.

Treddiġh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'. Entyvio jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed l-effett li jista' jkollu fuq it-tarbija tiegħek u fuq il-prodozzjoni tal-halib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'Entyvio wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina għandha effett żgħir ħafna fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża għodda jew magni. Numru żgħir ta' pazjenti kellhom sturdament wara li rċewew Entyvio. Jekk tħossok sturdut/a, issuqx u tużax għodda jew magni.

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Entyvio

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar jekk ikollok xi dubju.

Int jew min jiehu ħsiebek se tingħataw taħriġ dwar kif tużaw injezzjonijiet għal taħt il-ġilda ta' Entyvio

Kemm se tirċievi Entyvio

Kura b'Entyvio għall-kolite ulċerattiva u għall-marda ta' Crohn hija l-istess.

Id-doża rakkomandata hija 108 mg ta' Entyvio mogħtija b'injezzjoni taħt il-ġilda darba kull ġimagħtejn.

- Fil-bidu tat-trattament, it-tabib jagħti doži inizjali ta' Entyvio permezz ta' dripp f'wahda mill-vini ta' dirgħajk (infużjoni fil-vini) għal madwar 30 minuta.
- Wara mill-inqas 2 infużjonijiet fil-vini, inti tista' tibda triċievi Entyvio permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. L-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda tingħata fil-ħin tal-infużjoni fil-vini skedata li jkun imiss, u kull ġimagħtejn minn dakinhar 'il quddiem.

L-Injezzjoni ta' Entyvio

L-injezzjonijiet taħt il-ġilda jistgħu jsiru minnek stess jew minn min qed jiehu ħsiebek, wara li tingħataw it-taħriġ ta' kif tagħtu l-injezzjoni. L-istruzzjonijiet huma pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tinsa tiehu jew taqbez l-injezzjoni tiegħek ta' Entyvio

Jekk tinsa jew taqbez doża, injetta d-doża li jkun imiss kemm jista' jkun malajr u kull ġimagħtejn minn dakinhar 'il quddiem.

Jekk tieqaf tuża Entyvio

Tiqafx tuża Entyvio qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ghid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- reazzjonijiet allergiċi (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) - is-sinjali jistgħu jinkludu tħarħir jew diffikultà biex tieħu n-nifs, ħorriqija, ħakk tal-ġilda, nefha, tħossok imdardar, ħmura fil-ġilda
- infezzjonijiet (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) - is-sinjali jinkludu: sirdat jew tertir, deni għoli jew raxx

Effetti sekondarji oħra

Ghid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun** jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn perusna waħda minn kull 10)

- riħ komuni
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- pnemonja
- infezzjoni tal-musrana l-kbira minħabba batterji ta' *Clostridium difficile*
- deni
- infezzjoni fis-sider
- għeja
- sogħla
- riħ (influenza)
- uġiġħ ta' dahar
- uġiġħ fil-griżmejn
- infezzjoni fis-sinus
- ħakk / jkollok il-ħakk
- raxx u ħmura
- uġiġħ fid-driegħ/riġel
- buġħawwieġ fil-muskoli
- dgħufija fil-muskoli
- infezzjoni fil-griżmejn
- influwenza fl-istonku
- infezzjoni anali
- ferita anali
- ippurgar iebes
- nefha fl-istonku
- tghaddi l-gass
- pressjoni għolja
- tingiż jew tmemnim
- ħruq ta' stonku
- murliti

- imnieher imblukkat
- ekżema
- għaraq matul il-lejl
- akne (ponot)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġiġh, nefha, ħmura jew ħakk)
- ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- ħmura u sensitività ta' follikulu tax-xagħar
- infezzjoni mill-moffa fil-griżmejn u l-ħalq
- infezzjoni fil-vaġina
- vista mċajpra (telf taċ-ċarezza tal-vista)

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- reazzjoni allergika f'daqqa u serja li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, nefha, qalb tħabbat b'mod mgħaġġel, għaraq, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, telf mis-sensi u kollass (reazzjoni anafilattika u xokk anafilattiku)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- marda tal-pulmun li tikkawża qtugħ ta' nifs (marda tal-interstizju tal-pulmun)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Entyvio

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, u fuq it-tikketta, wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Entyvio huwa għall-użu ta' darba biss.
- Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Żomm is-siringa/i mimlija għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk ikun hemm bżonn, siringa waħda mimlija għal-lest tista' tithalla barra mill-friġġ milqugħa mid-dawl fit-temperatura tal-kamra (sa 25 °C) sa 7 ijiem. Tużahix jekk tkun tħalliet barra mill-friġġ għal iktar minn 7 ijiem.
- Tagħmlux fil-friża. Tħallix f'xemx diretta.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew tibdil fil-kulur (għandha tkun bla kulur sa safra) qabel l-għoti.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Entyvio

- Is-sustanza attiva hi vedolizumab. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Entyvio u l-kontenut tal-pakkett

- Entyvio huwa soluzzjoni għall-injezzjoni bla kulur sa isfar fornuta f' siringa tal-ħġieġ mimlija għal-lest b'apparat ta' sigurtà għal-labra li jiġi attivat biex jestendi u jsakkar apparat ta' protezzjoni fuq il-labra ladarba l-injezzjoni tkun saret. Is-siringa għandha għatu tal-labra tal-lastku mdawwar b'qoxra tal-plastik u b'tapp tal-lastku.
- Entyvio huwa disponibbli f'kartuni li fihom siringa waħda jew tnejn mimlija għal-lest u f'pakketti multipli li fihom 6 (6x1) siringi mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такедa България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Dan il-fuljett huwa disponibbli f' disinni adattati għall-pazjent għomja jew b'vista mnaqqsa u dawn jistgħu jiġu mitluba minn għand ir-rappreżentant lokali rispettiv tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

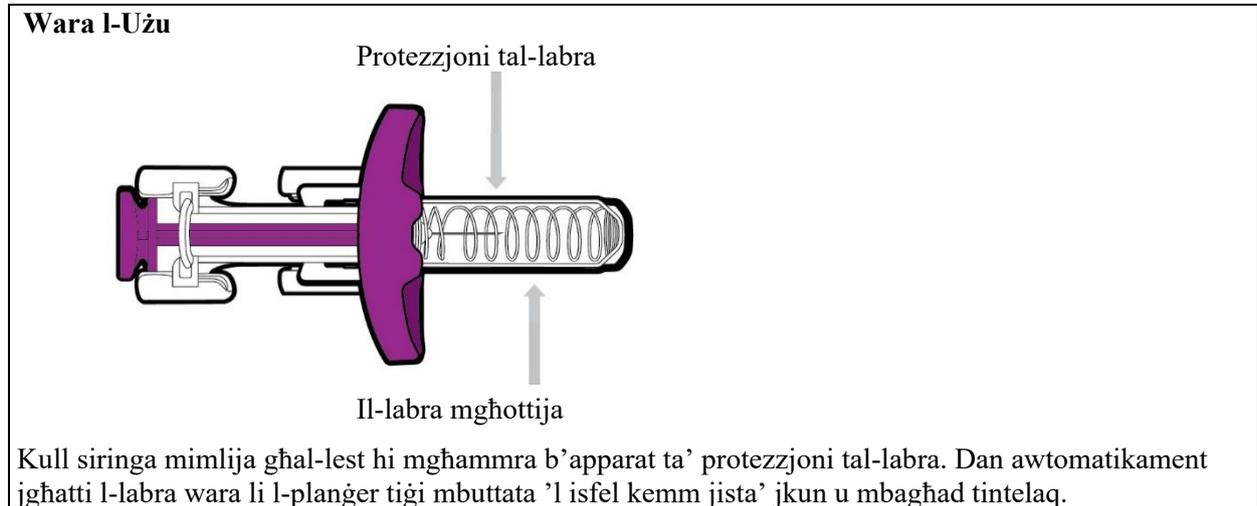
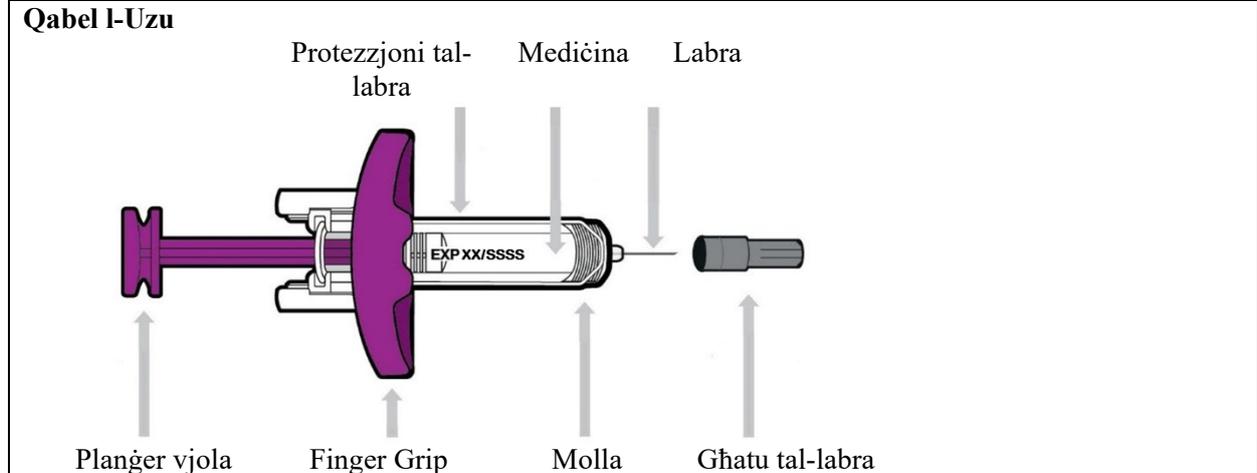
Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Istruzzjonijiet għall-użu:

Aqra u segwi dawn l-istruzzjonijiet qabel ma tinjetta. It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek għandhom juruk kif tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Entyvio qabel ma tużaha għall-ewwel darba.

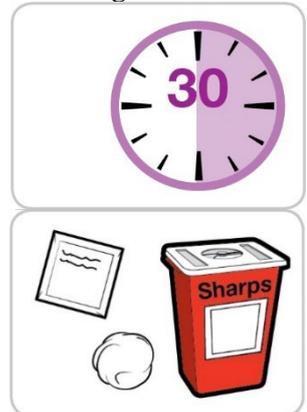
Is-siringa ta' doża waħda mimlija għal-lest ta' Entyvio tiegħek



1) Poġġi dak li għandek b'zonn għall-injezzjoni fuq wiċċ lixx nadif

- Ohroġ il-kartuna b' siringa waħda mimlija għal-lest mill-frigġ.
 - Jekk qed tiftaħ il-kartuna għall-ewwel darba, żgura li l-kartuna hija ssiġillata sew. **Tużax** is-siringa/i mimlija għal-lest jekk kwalunkwe wiehed mis-siġilli ta' mal-kartuna jkun maqsum jew nieqes.
 - Iċċekkja d-data ta' skadenza (EXP) fuq il-kartuna. **Tużax** wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna.
 - Nehhi siringa waħda mimlija għal-lest mill-kartuna. Żomm kwalunkwe siringa mimlija għal-lest li jifdal fil-kartuna fil-frigġ.
- Stenna għal **30 minuta** biex thalli s-siringa mimlija għal-lest tinzel għat-temperatura tal-kamra.
 - **Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest bl-ebda mod.
 - **Thallihix** f'xemx diretta.
 - **Tohroġx** is-siringa mimlija għal-lest mit-trej tagħha sakemm tkun lest biex tinjettaha.

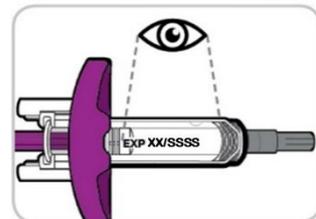
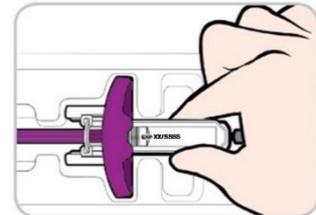
Stenna għal 30 minuta



- Se jkollok b'zonn ukoll:
 - Tajjara bl-alkoħol
 - Tajjara tal-qoton jew garża
 - Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu

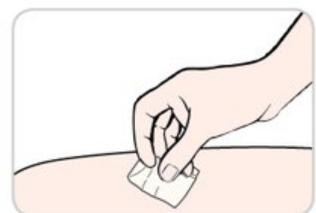
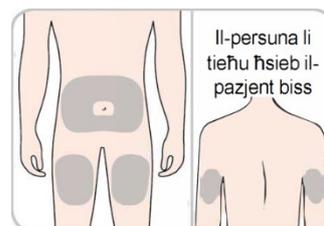
2) Iftah u ċċekkja s-siringa mimlija għal-lest

- Aħsel idejk
- Qaxxar il-karta minn mat-trej u għolli s-siringa mimlija għal-lest mill-parti ewlenija.
 - **Tmissx** il-planger vjola u **tghollix** is-siringa minn hemm.
 - **Tnehhix** l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- Eżamina s-siringa mimlija għal-lest għal xi ħsara.
 - **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk kwalunkwe parti minnha għandha l-ħsara.
- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq is-siringa mimlija għal-lest.
 - **Tużax** wara d-data ta' skadenza li tidher fuq is-siringa mimlija għal-lest.
- Iċċekkja l-mediċina. Għandha tkun bla kulur sa safra.
 - **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-mediċina tkun imċajpra jew ikun fiha l-frak.
- Jista' jkun li tara b'żieqaq tal-arja fis-siringa. Dan hu normali.
 - **Tippruvax** tneħhi l-b'żieqaq tal-arja mis-siringa mimlija għal-lest.
 - **Iċċaqlaqx** bis-saħħa



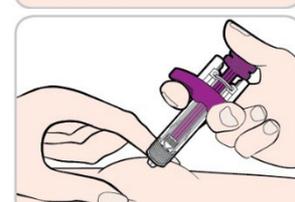
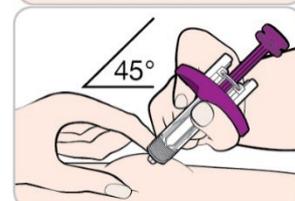
3) Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

- **Aghżel** post fuq il-ġilda tiegħek biex tagħti l-injezzjoni minn fost dawn li ġejjin.
 - In-naħa ta' quddiem tal-koxox, jew
 - Iż-żona tal-istonku (addome), ħlief għaż-żona ta' 5 cm mad-dawra taż-żokra, jew
 - In-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk l-injezzjoni jkun ha jagħtihielek min jieħu ħsiebek biss).
- Uża sit tal-injezzjoni ġdid jew żona differenti fi hdan l-istess sit tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
 - **Tinjettax** fi tbajja' fil-ġilda, f'ċikatrici, fi tbenġil jew f'ġilda li tkun sensitiva, iebsa, ħamra jew b'xi ferita.
- Imsaħ is-sit magħżul b'tajjara bl-alkoħol. Halli l-ġilda tinxef.
 - **Terġax tmiss** din iż-żona qabel ma tinjetta.



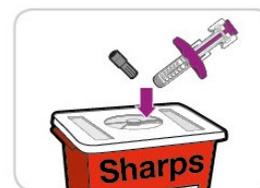
4) Injetta Entyvio

- Iġbed l-ġhatu tal-labra dritt 'il barra.
 - **Tmiss** u **tiġbidx** il-plunger vjola.
 - Jista' jkun li tara qatra ta' likwidu fit-tarf tal-labra. Dan hu normali.
 - **Tmissx** il-labra u **terġax tpoġġi** l-ġhatu fuqha.
 - **Tużax** siringa mimlija għal-lest li tkun waqgħet.
 - **Tużax** siringa mimlija għal-lest b'labra mgħawġa jew maqsuma.
- Armi l-ġhatu.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest b'id waħda u oqros il-ġilda li hemm madwar is-sit tal-injezzjoni b'idek l-oħra.
 - Ibqa' oqros sakemm l-injezzjoni tkun lesta.
- Dahħal il-labra kollha kemm fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' madwar **45 grad**.
- **Imbotta l-planġer 'l isfel kemm tista'** biex tinjetta l-medicina kollha.
 - Ibqa' aġġfas il-planġer u oħroġ il-labra mill-ġilda.
- **Nehhi subgħak il-kbir minn fuq il-planġer** biex il-protezzjoni tal-labra toħroġ u tgħatti l-labra.
- Jista' jkun li tara ammont żgħir ta' demm fis-sit tal-injezzjoni. Jekk iva, aġġfas il-ġilda b'tajjara tal-qoton jew garża.



5) Armi l-materjali użati

- Poġġi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur rezistenti għat-titqib, bħal kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta, eżatt wara li tintuża.
 - Armi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta skont ir-regolamenti lokali tiegħek.
- Il-bqija tal-materjal jista' jintrema flimkien mal-iskart domestiku.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest vedolizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Entyvio
3. Kif tuża Entyvio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Entyvio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Entyvio u għalxiex jintuża

X'inhu Entyvio

Entyvio fih is-sustanza attiva 'vedolizumab'. Vedolizumab jagħmel parti minn grupp ta' medicini bijoloġiċi msejha antikorpi monoklonali (MAbs - *monoclonal antibodies*).

Kif jaħdem Entyvio

Entyvio jaħdem billi jimblokka proteina fuq il-wiċċ ta' ċelluli bojod tad-demm li jikkawżaw l-infjammazzjoni f'kolite ulċerattiva u fil-marda ta' Crohn. Dan inaqqas l-infjammazzjoni.

Għal xiex jintuża Entyvio

Entyvio jintuża biex jikkura s-sinjali u s-sintomi fl-adulti ta':

- kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever
- marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever

Kolite Ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda li tikkawża infjammazzjoni fil-musrana l-kbira. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda li tikkawża infjammazzjoni fis-sistema diġestiva. Jekk għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed jew jekk ma tittollerax dawn il-medicini, it-tabib tiegħek jista' jagħtik Entyvio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Entyvio

Tużax Entyvio

- jekk inti allerġiku għal vedolizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti għandek infezzjoni severa attiva, - bħat-TB (tuberkulozi), avvelenament tad-demem, dijarea u rimettar severi (gastroenterite), infezzjoni fis-sistema nervuża.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Entyvio.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih meta tuża din il-medicina għall-ewwel darba, matul il-kura, u bejn doża u oħra:

- jekk inti jkollok vista m'cajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, bidla fil-mod kif inti timxi jew problemi fil-bilanċ tiegħek, tnemnim persistenti, tnaqqis fis-sensazzjoni jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' **kondizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-mohħ** magħrufa bħala lewkoencefalopatija multifokali progressiva (**PML - progressive multifocal leukoencephalopathy**).
- jekk inti għandek **infezzjoni**, jew taħseb li għandek infezzjoni - is-sinjali jinkludu sirdat, tertir, sogħla persistenti jew deni għoli. Xi infezzjonijiet jistgħu jsiru serji u possiblament anki ta' periklu għall-ħajja jekk jithallew mhux ikkurati.
- jekk inti jkollok sinjali ta' **reazzjoni allerġika** bħal tharhir, diffikultà biex tieħu nifs, horriqija, ħakk, nefha jew sturdament. Għal taġħrif aktar dettaljat, ara reazzjonijiet allerġiċi f'sezzjoni 4.
- jekk inti se tirċievi xi **tilqima** jew reċentement ġejt imlaqqam/imlaqqma. Entyvio jista' jaffettwa l-mod kif inti tirispondi għal tilqima.
- jekk inti għandek kanċer, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk tistax tingħata Entyvio.
- jekk inti mhux qed thossok aħjar peress li vedolizumab jista' jieħu sa 14-il ġimgħa biex jaħdem f'xi pazjenti b'marda ta' Crohn attiva ħafna.

Tfal u adolexxenti

Entyvio mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal jew adolexxenti (b'età inqas minn 18-il sena) minħabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar l-użu ta' din il-medicina f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Entyvio

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

- Entyvio m'għandux jingħata ma' mediċini bijoloġiċi oħra li jrażżnu s sistema immuni tiegħek peress li l-effett ta' dan mhux magħruf.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qabel ħadt:

- natalizumab (medicina użata għall-isklerozi multipla) jew
- rituximab (medicina użata għal ċerti tipi ta' kanċer u l-artrite rewmatika).

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Entyvio.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tqala

L-effetti ta' Entyvio f'nisa tqal mhumiex maghrufa. Għalhekk, din il-medicina mhux rakkomandata għall-użu waqt it-tqala. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk il-benefiċċju għalik jegħlibx b'mod ċar ir-riskju potenzjali għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, inti avzata biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tuża Entyvio. Għandek tuża kontraċezzjoni adegwata waqt il-kura u għal mill-inqas 4.5 xhur wara l-aħħar kura.

Treddiġh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew jekk qed tippjana li tredda'. Entyvio jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed l-effett li jista' jkollu fuq it-tarbija tiegħek u fuq il-prodozzjoni tal-halib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'Entyvio wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina għandha effett żgħir ħafna fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża għodda jew magni. Numru żgħir ta' pazjenti kellhom sturdament wara li rċewew Entyvio. Jekk thossok sturdut/a, issuqx u tużax għodda jew magni.

Entyvio 108 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Entyvio

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar jekk ikollok xi dubju.

Int jew min jiehu ħsiebek se tingħataw taħriġ dwar kif tużaw injezzjonijiet għal taħt il-ġilda ta' Entyvio.

Kemm se tirċievi Entyvio

Kura b'Entyvio għall-kolite ulċerattiva u għall-marda ta' Crohn hija l-istess.

Id-doża rakkomandata hija 108 mg ta' Entyvio mogħtija b'injezzjoni taħt il-ġilda darba kull ġimagħtejn.

- Fil-bidu tat-trattament, it-tabib jagħti doži inizjali ta' Entyvio permezz ta' dripp f'wahda mill-vini ta' dirgħajk (infużjoni fil-vini) għal madwar 30 minuta.
- Wara mill-inqas 2 infużjonijiet fil-vini, inti tista' tibda triċievi Entyvio permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. L-ewwel injezzjoni taħt il-ġilda tingħata fil-ħin tal-infużjoni fil-vini skedata li jkun imiss, u kull ġimagħtejn minn dakinhar 'il quddiem.

L-Injezzjoni ta' Entyvio

L-injezzjonijiet taħt il-ġilda jistgħu jsiru minnek stess jew minn min qed jiehu ħsiebek, wara li tingħataw it-taħriġ ta' kif tagħtu l-injezzjoni. L-istruzzjonijiet huma pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tinsa tieħu jew taqbez l-injezzjoni tiegħek ta' Entyvio

Jekk tinsa jew taqbez doża, injetta d-doża li jkun imiss kemm jista' jkun malajr u kull ġimagħtejn minn dakinhar 'il quddiem.

Jekk tieqaf tuża Entyvio

Tiqafx tuża Entyvio qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ghid lit-tabib tiegħek **immedjatement** jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- reazzjonijiet allergiċi (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) - is-sinjali jistgħu jinkludu tħarħir jew diffikultà biex tieħu n-nifs, ħorriqija, ħakk tal-ġilda, nefha, tħossok imdardar, ħmura fil-ġilda u
- infezzjonijiet (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) – is-sinjali jistgħu jinkludu: sirdat jew tertir, deni għoli jew raxx

Effetti sekondarji oħra

Ghid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun** jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn perusna waħda minn kull 10)

- riħ komuni
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- pnemonja
- infezzjoni tal-musrana l-kbira minħabba batterji tal-*Clostridium difficile*
- deni
- infezzjoni fis-sider
- għeja
- sogħla
- riħ (influenza)
- uġiġħ ta' dahar
- uġiġħ fil-griżmejn
- infezzjoni fis-sinus
- ħakk / jkollok il-ħakk
- raxx u ħmura
- uġiġħ fid-driegħ/riġel
- buġħawwieġ fil-muskoli
- dgħufija fil-muskoli
- infezzjoni fil-griżmejn
- influwenza fl-istonku
- infezzjoni anali
- ferita anali
- ippurgar iebes
- nefha fl-istonku
- tghaddi l-gass
- pressjoni għolja
- tingiż jew tmemnim
- ħruq ta' stonku
- murliti

- imnieher imblukkat
- ekżema
- għaraq matul il-lejl
- akne (ponot)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġiġh, nefha, ħmura jew ħakk)
- ħruq ta' Sant'Antnin (*herpes zoster*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- ħmura u sensitività ta' follikulu tax-xagħar
- infezzjoni mill-moffa fil-griżmejn u l-halq
- infezzjoni fil-vaġina
- vista mċajpra (telf taċ-ċarezza tal-vista)

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- reazzjoni allergika f'daqqa u serja li tista' tikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, nefha, qalb tħabbat b'mod mgħaġġel, għaraq, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, telf mis-sensi u kollass (reazzjoni anafilattika u xokk anafilattiku)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- marda tal-pulmun li tikkawża qtugħ ta' nifs (marda tal-interstizju tal-pulmun)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Entyvio

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, u fuq it-tikketta, wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Entyvio huwa għall-użu ta' darba biss.
- Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Żomm il-pinna/pinen mimlija għal-lest fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl. Jekk ikun hemm bżonn, il-pinna mimlija għal-lest tista' tithalla barra mill-friġġ milqugħa mid-dawl fit-temperatura tal-kamra (sa 25 °C) sa 7 ijiem. Tużahix jekk tkun tħalliet barra mill-friġġ għal iktar minn 7 ijiem
- Tagħmlux fil-friża. Tħallix f'xemx diretta.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew tibdil fil-kulur (għandha tkun bla kulur sa safra) qabel l-għoti.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Entyvio

- Is-sustanza attiva hi vedolizumab. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 108 mg ta' vedolizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Entyvio u l-kontenut tal-pakkett

- Entyvio huwa soluzzjoni għall-injezzjoni bla kulur fornuta f'pinna tal-ħġieġ mimlija għal-lest li hi mgħammra bi protezzjoni tal-labra awtomatizzata li testendi u tissakkar fuq il-labra ladarba l-apparat jitneħħa mis-sit tal-injezzjoni.
- Entyvio huwa disponibbli f'kartuni li fihom pinna waħda jew tnejn mimlija għal-lest u f'pakketti multipli li fihom 6 (6x1) pinen mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Dan il-fuljett huwa disponibbli f' disinni adattati għall-pazjent għomja jew b'vista mnaqqsa u dawn jistgħu jiġu mitluba minn għand ir-rappreżentant lokali rispettiv tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

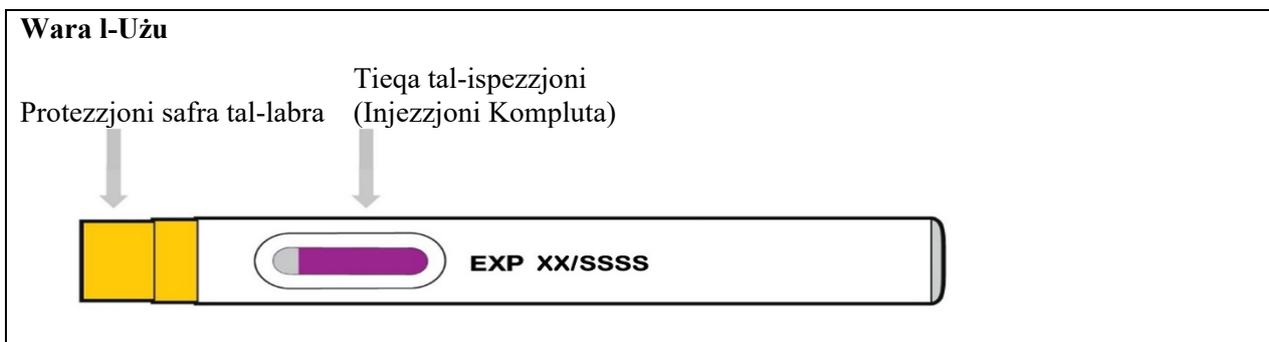
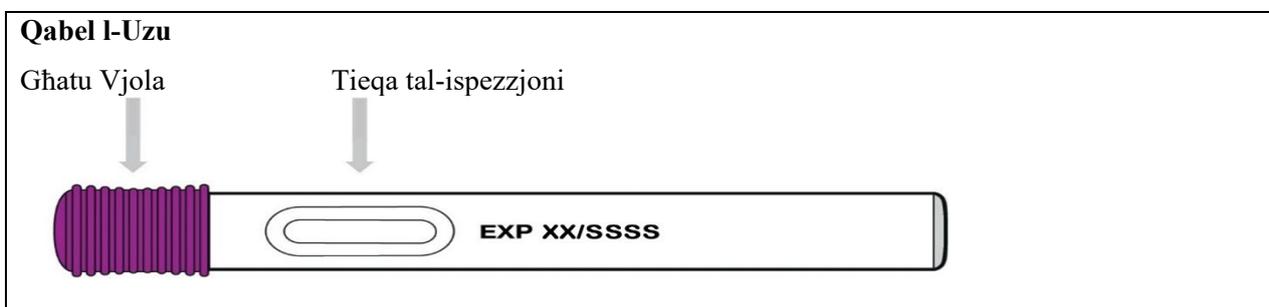
Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjat

Istruzzjonijiet għall-użu:

Aqra' u segwi dawn l-istruzzjonijiet qabel ma tinjetta. It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek għandhom juruk kif tuża l-pinna mimlija għal-lest ta' Entyvio qabel ma tużaha għall-ewwel darba.

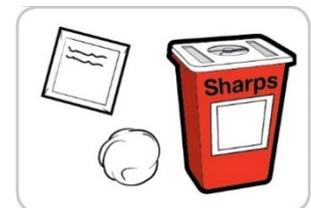
Il-pinna ta' doża waħda mimlija għal-lest ta' Entyvio tiegħek



1) Poġġi dak li għandek bżonn għall-injezzjoni fuq wiċċ lixx nadif

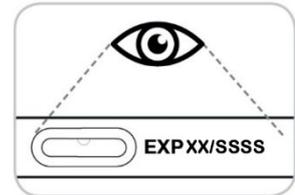
- Ohroġ il-kartuna ta' pinna mimlija għal-lest mill-frigġ.
 - Jekk qed tiftaħ il-kartuna għall-ewwel darba, żgura li l-kartuna hija ssiġillata sew. **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk kwalunkwe wieħed mis-siġilli ta' mal-kartuna jkun maqsum jew nieqes.
 - Iċċekkja d-data ta' skadenza (EXP) fuq il-kartuna. **Tużax** wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna.
 - Nehhi pinna waħda mimlija għal-lest mill-kartuna. Żomm kwalunkwe pinna mimlija għal-lest li jifdal fil-kartuna fil-frigġ.
- Stenna għal **30 minuta** biex thalli l-pinna mimlija għal-lest tinżel għat-temperatura tal-kamra.
 - **Issahhanx** il-pinna mimlija għal-lest bl-ebda mod.
 - **Thallihex** f'xemx diretta.
 - **Tohroġx** il-pinna mimlija għal-lest mit-trej tagħha sakemm tkun lest biex tinjettaha.
- Se jkollok bżonn ukoll:
 - Tajjara bl-alkoħol
 - Tajjara tal-qoton jew garża
 - Kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu

Stenna għal 30 minuta



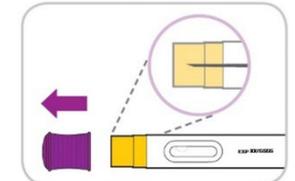
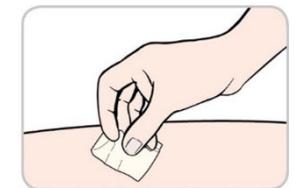
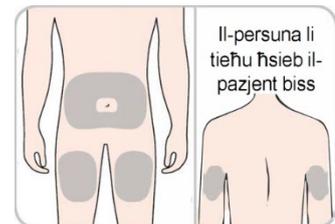
2) Iftah u ċċekkja l-pinna mimlija għal-lest

- Aħsel idejk.
- Qaxxar il-karta minn mat-trej u għolli l-pinna mimlija għal-lest.
- Eżamina l-pinna mimlija għal-lest għal xi ħsara.
 - **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk kwalunkwe parti minnha għandha l-ħsara.
- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-pinna mimlija għal-lest.
 - **Tużax** wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pinna mimlija għal-lest.
 - Iċċekkja l-medicina. Għandha tkun bla kulur sa safra.
 - **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-medicina tkun imċajpra jew ikun fiha l-frak.
- Jista' jkun li tara bżieġaq tal-arja fil-pinna mimlija għal-lest. Dan hu normali.
 - **Iċċaqlaqx** bis-saħħa



3) Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

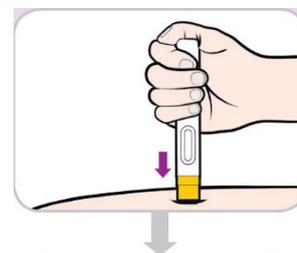
- **Aghżel** post fuq il-ġilda tiegħek biex tagħti l-injezzjoni minn fost dawn li ġejjin.
 - In-naħa ta' quddiem tal-koxox, jew
 - Iż-żona tal-istonku (addome), hliet għaż-żona ta' 5 cm mad-dawra taż-żokra, jew
 - In-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk l-injezzjoni jkun ha jagħtihielek min jieħu ħsiebek biss).
- Uża sit tal-injezzjoni ġdid jew zona differenti fi hdan l-istess sit tal-injezzjoni għal kull injezzjoni.
 - **Tinjettax** fi tbajja' fil-ġilda, f'ċikatrici, fi tbenġil jew f'ġilda li tkun sensitiva, iebsa, ħamra jew b'xi ferita.
- Imsaħ is-sit magħżul b'tajjara bl-alkoħol. Halli l-ġilda tinxef.
 - **Terġax tmiss** din iż-żona qabel ma tinjetta.
- Iġbed l-għatu vjola dritt 'il fuq u armih.
 - **Tpoġġix** is-swaba' jew idek fuq il-protezzjoni safra tal-labra.
 - **Terġax tpoġġi** l-għatu fuq il-pinna mimlija għal-lest.
 - **Tużax** pinna mimlija għal-lest li tkun waqgħet.



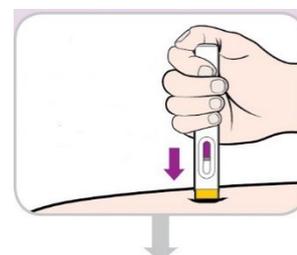
4) Injetta Entyvio

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b' mod li tista' tara t-tieqa tal-ispezzjoni.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fis-sit tal-injezzjoni f' angolu ta' madwar **90 grad**.
 - Kun żgur li **t-tarf isfar qiegħed fejn is-sit tal-injezzjoni**.
 - **Tagħfasx** 'l isfel sakemm tkun lest biex tinjetta.
- **Imbotta l-pinna mimlija għal-lest 'l isfel kemm tista' biex tibda tinjetta.**
- **Ibqa' żomm u ghodd sal-10** waqt li tagħfas 'l isfel bi pressa kostanti. Dan jippermetti li tiġi injettata l-medicina kollha.
 - Tista' tisma' 2 klikks, waħda fil-bidu u l-oħra lejn it-tmiem tal-injezzjoni.
- **Ikkonferma li t-tieqa tal-ispezzjoni hi vjola kollha** qabel ma tieqaf tagħfas.
 - Se tara ammont żgħir ta' griz fit-tieqa. Dan hu normali.
- Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mis-sit tal-injezzjoni.
 - Il-protezzjoni safra tal-labra tinżel u tissakkar mal-labra.
 - Jekk it-tieqa tal-ispezzjoni ma mtlietx kompletament, kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Jista' jkun li ma rcevejtx id-doża kollha tal-medicina tiegħek.
- Jista' jkun li tara ammont żgħir ta' demm fis-sit tal-injezzjoni. Jekk iva, aghfas il-gilda b'tajjara tal-qoton jew garża.

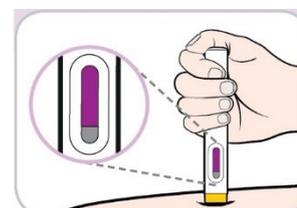
IMBOTTA



ŻOMM (Ghodd sal-10)



IKKONFERMA



5) Armi l-materjali użati

- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest f' kontenitur rezistenti għat-titqib, bħal kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta, eżatt wara li tintuża.
 - Armi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta skont ir-regolamenti lokali tiegħek.
- Il-bqija tal-materjal jista' jintrema flimkien mal-iskart domestiku.

