

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ENTYVIO®

Vedolizumab

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon de 300 mg

Norme reconnue

Agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin

ENTYVIO® devrait être utilisé par des professionnels de la santé qui possèdent des connaissances suffisantes sur la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn et se sont familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité du médicament.



Takeda Canada Inc. 22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800 Toronto (Ontario) M5H 4E3 www.takedacanada.com	Date d'approbation 29 janvier 2015 Date de révision : 25 novembre 2019
---	---

Numéro de contrôle de la présentation :

Table des matières

MONOGRAPHIE DE PRODUIT	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT.....	36

ENTYVIO®

vedolizumab en poudre pour solution à diluer pour perfusion

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
perfusion intraveineuse	Poudre stérile pour solution pour perfusion / 300 mg par fiole	L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, chlorhydrate de L-arginine, saccharose et polysorbate 80.

DESCRIPTION

ENTYVIO® (vedolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ humaine. ENTYVIO® se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ exprimée sur les lymphocytes pathogènes soumis à l'écotaxie intestinale et agit comme un agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin. Le vedolizumab est produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Une fois la culture cellulaire produite, le vedolizumab est purifié à partir du surnageant de cette culture cellulaire au moyen de techniques de chromatographie et de filtration standard. Le vedolizumab est stérilisé par filtration dans des fioles et lyophilisé avant l'emballage final. Le poids moléculaire d'ENTYVIO® est d'environ 147 kilodaltons. ENTYVIO® atténue les signes et les symptômes de l'inflammation intestinale attribuable à une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn active modérée à grave.

ENTYVIO® est présenté sous forme d'un pain de couleur blanche ou blanc cassé, stérile et lyophilisé, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse. Le pH de la solution obtenue après reconstitution avec 4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, est d'environ 6,3.

Chaque fiole à usage unique contient 300 mg de vedolizumab, de la L-histidine, du monochlorhydrate de L-histidine, du chlorhydrate de L-arginine, du saccharose et du polysorbate 80.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ENTYVIO® (vedolizumab) est indiqué dans les cas suivants :

Colite ulcéreuse (adultes ≥ 18 ans)

- pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab (un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha [TNF α]).

Maladie de Crohn (adultes ≥ 18 ans)

- pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α); ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes (voir Essais cliniques).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Comme trop peu de sujets de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur ENTYVIO® (46 patients âgés de 65 ans et plus ont été traités par ENTYVIO® dans le cadre d'essais cliniques de phase III), on ne peut pas déterminer si la réponse au traitement est différente dans cette population par rapport aux sujets plus jeunes. Les données sur l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab chez les patients de 65 ans et plus devraient être interprétées avec prudence.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ENTYVIO® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles au vedolizumab ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou des éléments de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.
- Patients présentant une infection active grave ou une infection opportuniste.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

Au cours des essais cliniques sur ENTYVIO®, des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, la plupart étant d'intensité légère à modérée (voir la section Effets indésirables). L'expérience acquise avec d'autres agents biologiques suggère que le moment de l'apparition des réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie varie et que celles-ci peuvent survenir pendant la perfusion, immédiatement après la perfusion ou plusieurs heures après la perfusion. Après la commercialisation, des cas d'anaphylaxie ont été signalés.

En cas de réaction grave liée à la perfusion, de réaction anaphylactique ou d'autre réaction grave, il faut cesser immédiatement l'administration d'ENTYVIO® et instaurer le traitement approprié (p. ex. adrénaline et antihistaminiques).

En cas de réaction légère ou modérée liée à la perfusion, on peut ralentir la vitesse de perfusion ou interrompre la perfusion et instaurer le traitement approprié. Une fois que la réaction légère ou modérée liée à la perfusion a disparu, le professionnel de la santé peut reprendre la perfusion sous surveillance. Un traitement préalable par un médicament standard (p. ex. antihistaminique, hydrocortisone ou acétaminophène) peut être envisagé avant la prochaine perfusion chez les patients ayant des antécédents de réaction légère ou modérée liée à la perfusion de vedolizumab afin de réduire le risque (voir Posologie et administration).

Infections

Les médecins doivent être conscients du risque accru d'infections ou d'infections opportunistes. ENTYVIO® est un antagoniste de l'intégrine sélectif de l'intestin (voir la section Pharmacologie détaillée) pour lequel aucune activité immunosuppressive systémique n'a été déterminée.

Le traitement par ENTYVIO® ne doit pas être instauré chez des patients qui présentent une infection active grave comme la tuberculose, la septicémie, le cytomégalovirus, la listériose ou une infection opportuniste tant que l'infection n'est pas maîtrisée. Le traitement par ENTYVIO® doit être interrompu en cas d'apparition d'une infection grave pendant le traitement chronique par ce médicament. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer ENTYVIO® à des patients qui présentent une infection chronique grave maîtrisée ou qui ont des antécédents d'infections graves récurrentes. Avant l'instauration du traitement, il faut envisager un dépistage de la tuberculose (TB) conformément à la pratique locale.

Leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME)

Certains antagonistes de l'intégrine et agents immunosuppresseurs systémiques ont été associés à une leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME), une infection opportuniste rare et souvent mortelle causée par le virus JC (John Cunningham), qui s'attaque au système nerveux central (SNC).

ENTYVIO® n'exerce aucune activité immunosuppressive systémique connue; toutefois, le risque de LME ne peut être écarté.

Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients qui prennent ENTYVIO® afin de détecter toute apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques et envisager de diriger le patient vers un neurologue si des signes et symptômes se manifestent. Si l'on soupçonne une LME, il faut retarder la perfusion d'ENTYVIO®; si les soupçons sont confirmés, le traitement doit être abandonné. Les signes et symptômes typiques associés à la LME sont diversifiés, peuvent évoluer sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines et comprennent notamment une faiblesse progressive d'un côté du corps, une maladresse des membres, des troubles de la vision et des changements touchant la pensée, la mémoire et l'orientation qui entraînent une confusion et des changements de la personnalité. La progression des déficits entraîne généralement le décès ou une invalidité grave au cours des semaines ou mois qui suivent.

Exposition antérieure ou concomitante à des médicaments

Comme les patients traités antérieurement par le natalizumab ou le rituximab ont été exclus des essais cliniques, aucun renseignement n'a été recueilli dans le cadre des essais sur le traitement de la colite ulcéreuse par ENTYVIO® concernant l'innocuité chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par d'autres agents biologiques, à l'exception de l'infliximab. Il n'y a pas de données cliniques sur l'administration concomitante d'ENTYVIO® avec des immunosuppresseurs biologiques. L'administration d'ENTYVIO® à ces patients n'est pas recommandée.

Lésion hépatique

Des cas d'élévations des taux de transaminases et de bilirubine ont été signalés chez des patients recevant ENTYVIO® (voir Effets indésirables). Le traitement par ENTYVIO® doit être interrompu chez les patients présentant un ictère ou d'autres signes ou symptômes manifestes d'une lésion hépatique importante.

Vaccins vivants et oraux

Avant d'amorcer le traitement par ENTYVIO®, il est recommandé de mettre à jour la vaccination des patients, conformément aux lignes directrices d'immunisation en cours. Les patients qui reçoivent ENTYVIO® peuvent continuer à recevoir des vaccins non vivants (vaccins sous-unitaires ou inactivés). Il n'existe aucune donnée sur la transmission secondaire de l'infection par des vaccins vivants chez les patients qui reçoivent ENTYVIO®. Des vaccins vivants ne doivent être administrés en concomitance avec ENTYVIO® que si les bienfaits l'emportent sur les risques. Le vaccin antigrippal doit être administré par injection conformément à la pratique clinique courante.

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo chez des volontaires en santé, une dose unique de 750 mg d'ENTYVIO® n'a pas abaissé les taux d'immunité protectrice contre le virus de l'hépatite B chez les volontaires qui ont reçu trois doses d'antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B administrées par voie intramusculaire. Les sujets exposés à ENTYVIO® ont présenté des taux de séroconversion inférieurs après avoir reçu deux doses d'un vaccin anticholérique inactivé administré par voie orale (voir la section Pharmacologie clinique). On ne connaît pas les effets sur les autres vaccins administrés par voie orale et nasale.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le vedolizumab n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On recommande fortement aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception adéquate pour éviter les grossesses et de continuer à utiliser cette méthode pendant au moins 18 semaines après le dernier traitement par ENTYVIO®.

Femmes qui allaitent : Le vedolizumab a été détecté dans le lait maternel. Son effet sur les nourrissons est inconnu.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ENTYVIO® chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Comme trop peu de sujets de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur ENTYVIO® (46 patients âgés de 65 ans et plus ont été traités par ENTYVIO® dans le cadre d'essais cliniques de phase III), on ne peut pas déterminer si la réponse au traitement est différente dans cette population par rapport aux sujets plus jeunes. Les données sur l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab chez les patients de 65 ans et plus devraient être interprétées avec prudence.

Insuffisance rénale et hépatique : Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du vedolizumab. Aucune recommandation posologique ne peut donc être formulée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés de phase III menés pendant 52 semaines (essais GEMINI I [CU] et GEMINI II [MC]), 1 434 patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn ont reçu ENTYVIO®, à raison de 300 mg aux semaines 0 et 2, puis toutes les huit ou quatre semaines à compter de la semaine 6 pendant une période maximale de 52 semaines, et 297 patients ont reçu un placebo pendant une période maximale de 52 semaines. De ce nombre, 769 patients étaient atteints de colite ulcéreuse (essai GEMINI I [CU]) et 962, de maladie Crohn (essai GEMINI II [MC]). Les patients ont été exposés pendant une période moyenne de 259 jours (essai GEMINI I [CU]) et de 247 jours (essai GEMINI II [MC]).

Dans le cadre des essais GEMINI de 52 semaines, des événements indésirables ont été signalés chez 84 % des patients traités par ENTYVIO® et chez 78 % des patients exposés au placebo (80 % et 77 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 87 % et 80 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]).

respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]). Sur cette période de 52 semaines, dans le cadre des essais GEMINI de 52 semaines, 19 % des patients traités par ENTYVIO® ont connu des événements indésirables graves, comparativement à 13 % des patients ayant reçu le placebo (12 % et 11 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 24 % et 16 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]). La proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables a été de 9 % dans le groupe recevant ENTYVIO® et de 10 % dans le groupe recevant le placebo (6 % et 11 %, respectivement, pour l'essai GEMINI I [CU]; 11 % et 9 %, respectivement, pour l'essai GEMINI II [MC]).

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, les effets indésirables les plus courants ont été la rhinopharyngite (13 %), l'arthralgie (12 %), les céphalées (12 %), les nausées (9 %), la pyrexie (9 %), les infections des voies respiratoires supérieures (7 %), la fatigue (6 %) et la toux (5 %).

Tableau 1. Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn traités par ENTYVIO® (et ≥ 1 % plus élevé que dans le groupe placebo) dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 52 semaines (essai GEMINI I [CU] et essai GEMINI II [MC])

Système ou organe Terme privilégié³	Placebo¹ (n = 297) n (%)	VDZ combiné² (n = 1 434) n (%)
Infections et infestations	103 (35 %)	622 (43 %)
Rhinopharyngite	21 (7 %)	180 (13 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (6 %)	106 (7 %)
Bronchite	10 (3 %)	57 (4 %)
Grippe	5 (2 %)	51 (4 %)
Sinusite	3 (1 %)	44 (3 %)
Gastroentérite	3 (0 %)	35 (2 %)
Abcès anal	4 (1 %)	30 (2 %)
Pharyngite	1 (< 1 %)	24 (2 %)
Troubles du système nerveux	57 (19 %)	309 (22 %)
Céphalées	32 (11 %)	177 (12 %)
Paresthésie	2 (< 1 %)	29 (2 %)
Troubles vasculaires	12 (4 %)	60 (4 %)
Hypertension	3 (1 %)	27 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	24 (8 %)	180 (13 %)
Toux	10 (3 %)	70 (5 %)
Douleur oropharyngée	4 (1 %)	42 (3 %)
Congestion nasale	0 (0 %)	17 (1 %)
Troubles gastro-intestinaux	133 (45 %)	655 (46 %)
Nausées	23 (8 %)	128 (9 %)
Fissure anale	3 (1 %)	24 (2 %)
Distension abdominale	2 (< 1 %)	23 (2 %)

Système ou organe Terme privilégié³	Placebo¹ (n = 297) n (%)	VDZ combiné² (n = 1 434) n (%)
Constipation	1 (< 1 %)	23 (2 %)
Flatulence	3 (1 %)	22 (2 %)
Dyspepsie	1 (< 1 %)	19 (1 %)
Hémorroïdes	0 (0 %)	15 (1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	42 (14 %)	292 (20 %)
Éruptions cutanées	6 (2 %)	42 (3 %)
Prurit	4 (1 %)	39 (3 %)
Acné	1 (< 1 %)	20 (1 %)
Eczéma	1 (< 1 %)	18 (1 %)
Sueurs nocturnes	0 (0 %)	17 (1 %)
Érythème	0 (0 %)	15 (1 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	67 (23 %)	365 (25 %)
Arthralgie	29 (10 %)	166 (12 %)
Dorsalgie	10 (3 %)	62 (4 %)
Douleurs dans les extrémités	4 (< 1 %)	38 (3 %)
Spasmes musculaires	2 (< 1 %)	28 (2 %)
Faiblesse musculaire	3 (1 %)	23 (2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	63 (21 %)	340 (24 %)
Pyrexie	22 (7 %)	127 (9 %)
Fatigue	10 (3 %)	86 (6 %)
¹ Patients qui ont reçu le placebo pendant toute la durée de l'essai ² Patients qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2, puis toutes les huit ou quatre semaines pendant une durée maximale de 52 semaines ³ Le nombre de termes privilégiés individuels ne sera pas égal au nombre de termes privilégiés dans la classe de systèmes ou d'organes puisque les termes indiqués pour chaque classe sont limités à ceux survenus chez au moins 1 % des patients		

Les données sur l'innocuité chez les patients (n = 279) des essais GEMINI de 52 semaines qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 avant d'être répartis aléatoirement dans le groupe recevant le placebo à partir de la semaine 6 pendant une durée maximale de 52 semaines et chez les patients (n = 416) de l'essai GEMINI III [MC], une étude portant sur la maladie de Crohn d'une durée de 10 semaines, étaient comparables à celles figurant dans le Tableau 1.

Réactions liées à la perfusion

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, 4 % des patients traités par ENTYVIO® et 3 % des patients ayant reçu le placebo ont connu un événement indésirable défini par l'investigateur comme une réaction liée à la perfusion (voir la section Mises en garde et précautions). Aucun terme privilégié individuel signalé comme une réaction liée à la perfusion n'est survenu à une fréquence supérieure à 1 %. Les réactions les plus fréquentes observées et définies comme des réactions à la perfusion chez les patients traités par ENTYVIO® (selon le terme privilégié et signalées plus de deux fois) ont été les nausées, les céphalées, le prurit, les étourdissements, la fatigue, une réaction liée à la perfusion, la pyrexie, l'urticaire et les vomissements. La plupart des réactions liées à la perfusion étaient légères ou modérées et moins de 1 % ont entraîné un abandon du traitement à l'étude. Les réactions à la perfusion observées se sont généralement résorbées sans aucune intervention ou après une intervention minimale suivant la perfusion. La plupart des réactions à la perfusion sont survenues moins de deux heures après la perfusion. Une réaction grave liée à la perfusion (sur les 1 434 patients traités par ENTYVIO® [0,7 %]) a été signalée chez un patient atteint de la maladie de Crohn au cours de la deuxième perfusion (les symptômes signalés ont été une dyspnée, un bronchospasme, une urticaire, des bouffées congestives, une éruption cutanée et une augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque). Cette réaction a été maîtrisée efficacement par un abandon du traitement et un traitement par un antihistaminique et de l'hydrocortisone par voie intraveineuse. Chez les patients qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 avant de recevoir le placebo, aucune augmentation du taux de réactions liées à la perfusion n'a été observée lors du traitement subséquent par ENTYVIO® après une perte de réponse.

Infections

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des infections ont été signalées chez 43 % des patients traités par ENTYVIO® et chez 35 % des patients exposés au placebo. Les infections étaient principalement des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures, des sinusites ou des infections des voies urinaires. Deux pour cent des patients exposés à ENTYVIO® ont abandonné le traitement en raison d'infections.

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des infections graves ont été signalées chez 4 % des patients traités par ENTYVIO® et chez 3 % des patients exposés au placebo. Les cas d'infections graves ont été plus fréquents chez les patients atteints de maladie de Crohn que chez ceux atteints de colite ulcéreuse. Au fil du temps, aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée.

Dans le cadre d'études de prolongation contrôlées et ouvertes à long terme chez des adultes recevant ENTYVIO®, des infections graves ont été signalées, notamment des cas d'abcès anal, de septicémie (dont certains cas mortels), de tuberculose, de septicémie à salmonellose, de méningite à *Listeria*, de giardiase et de colite à cytomégalovirus. Les abcès anaux étaient les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Sur une période de 48 mois, aucune augmentation significative du taux d'infections graves n'a été observée.

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des cas de septicémie (dont une septicémie bactérienne et un choc septique) ont été signalés chez quatre des 1 434 (0,3 %) patients traités par ENTYVIO® et chez deux des 297 patients recevant le placebo (0,7 %). Dans le cadre des études contrôlées par placebo, deux patients atteints de la maladie de Crohn qui étaient traités

par ENTYVIO® sont décédés en raison d'une septicémie ou d'un choc septique; ces deux patients présentaient des affections concomitantes importantes et des complications liées à l'hospitalisation qui ont contribué au décès. D'autres cas de septicémie (dont certains mortels), y compris de septicémie bactérienne et de choc septique, ont été signalés dans le cadre de l'étude de prolongation ouverte à long terme. La densité de l'incidence de la septicémie chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn traités par ENTYVIO® était de 0,20 par 100 années-personnes.

Dans les études cliniques, tous les patients ont subi un dépistage de la tuberculose (TB). Un cas de TB pulmonaire latente a été diagnostiqué au cours des essais contrôlés sur ENTYVIO®. D'autres cas de TB pulmonaire ont été diagnostiqués dans le cadre des études ouvertes. Aucun de ces patients ne présentait de manifestations extrapulmonaires.

Tumeurs malignes

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, des tumeurs malignes (excluant la dysplasie et les carcinomes basocellulaires) ont été signalées chez six des 1 434 patients (0,4 %) traités par ENTYVIO®, dont des cas de cancer du côlon (n = 2), de carcinome transitionnel (n = 1), de cancer du sein (n = 1), de tumeur carcinoïde de l'appendice (n = 1) et de carcinome spinocellulaire (n = 1). Des tumeurs malignes ont été signalées chez un des 297 patients (0,3 %) recevant le placebo (carcinome spinocellulaire).

Les tumeurs malignes (excluant la dysplasie et les carcinomes basocellulaires) observées au cours de l'étude de prolongation ouverte à long terme en cours comprenaient des cas de lymphome B, de cancer du sein, de cancer du côlon, de néoplasme hépatique malin, de néoplasme pulmonaire malin, de mélanome malin, de carcinome neuroendocrinien, de cancer du rein et de carcinome spinocellulaire. Dans l'ensemble, les résultats du programme non clinique et clinique mené à ce jour n'ont pas démontré d'augmentation du risque de tumeur maligne chez les patients recevant ENTYVIO®; toutefois, le nombre de tumeurs malignes observées dans le cadre des études cliniques était faible et l'exposition à long terme était limitée (voir la section Toxicologie).

Lésion hépatique

Des cas d'élévations des taux de transaminases et de bilirubine ont été signalés chez des patients recevant ENTYVIO® (voir Mises en garde et précautions). Dans le cadre des essais GEMINI d'une durée de 52 semaines, trois patients ont signalé des effets indésirables graves d'hépatite, qui se présentaient sous la forme d'une augmentation du taux de transaminases, avec ou sans élévation du taux de bilirubine et de symptômes évocateurs d'une hépatite (p. ex. malaise, nausées, vomissements, douleur abdominale, anorexie). Ces effets indésirables se sont manifestés après l'administration de deux à cinq doses d'ENTYVIO®; toutefois, selon les informations provenant de rapports de cas, on ne sait pas exactement si les réactions indiquaient une étiologie auto-immune ou induite par le médicament. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement, certains d'entre eux ayant nécessité un traitement par des corticostéroïdes. Dans le cadre d'études contrôlées, la fréquence d'élévation des taux d'ALT et d'AST ≥ 3 fois la LSN était < 2 % chez les patients traités par ENTYVIO® et chez les patients exposés au placebo. Dans l'étude ouverte, un cas supplémentaire d'hépatite grave a été observé.

Immunogénicité

Dans les essais GEMINI de 52 semaines, ENTYVIO® a été associé à un taux d'immunogénicité de 4 % (56 des 1 434 patients qui ont reçu un traitement continu par ENTYVIO® présentaient des résultats positifs au test d'anticorps anti-vedolizumab à un moment ou un autre des 52 semaines du traitement continu). Neuf des 56 patients présentaient constamment des résultats positifs (présence d'anticorps lors d'au moins deux visites de l'étude) et 33 des 56 patients ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun des neuf sujets dont les résultats étaient positifs au test d'anticorps anti-vedolizumab n'a obtenu une rémission clinique aux semaines 6 ou 52 des études contrôlées.

Dans les essais GEMINI d'une durée de 52 semaines, la fréquence de détection d'anticorps chez les patients 16 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude (environ cinq demi-vies après la dernière dose) était d'environ 10 %.

Dans ces études, des anticorps anti-vedolizumab ont été détectés de façon constante chez 5 % des patients (trois sur 61) qui ont connu un événement indésirable défini par l'investigateur comme une réaction liée à la perfusion.

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) déterminés au cours des essais cliniques

Effets liés au médicament signalés au cours des essais cliniques à une fréquence < 1 % (par terme privilégié, signalés à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo et chez plus de deux patients) :

Infections et infestations : folliculite, zona, infection de l'oreille, cystite

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, hyperhidrose, prurit généralisé, éruption maculo-papulaire, éruption érythémateuse

Troubles du système nerveux : présyncope

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : raideur musculo-squelettique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : rhinorrhée, épistaxis, pleurésie

Analyses de laboratoire : diminution du potassium dans le sang

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : leucocytose, lymphadénopathie, leucopénie

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions : réaction liée à la perfusion

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur auriculaire

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Après la commercialisation, des cas d'anaphylaxie ont été signalés. La fréquence des cas d'anaphylaxie dans ce contexte est inconnue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Administration avec des immunomodulateurs et des aminosalicylates

ENTYVIO® a été étudié chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn qui recevaient en concomitance des corticostéroïdes, des immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) et des aminosalicylates. Selon les analyses pharmacocinétiques des populations, l'administration concomitante d'azathioprine, de 6-mercaptopurine, de méthotrexate ou d'aminosalicylates ne semble pas avoir d'effets sur la clairance d'ENTYVIO®. Les effets d'ENTYVIO® sur la pharmacocinétique des agents immunosuppresseurs couramment administrés en concomitance n'ont pas été étudiés.

Immunosuppresseurs biologiques

Il n'y a pas de données cliniques sur l'administration concomitante d'ENTYVIO® avec des immunosuppresseurs biologiques (p. ex. antagonistes du TNF α , natalizumab). En raison du risque accru d'infections, il faut éviter l'administration concomitante d'ENTYVIO® avec des antagonistes du TNF α et le natalizumab.

Vaccins vivants

Des vaccins vivants ne doivent être administrés en concomitance avec ENTYVIO® que si les bienfaits l'emportent sur les risques (voir la section Mises en garde et précautions).

Interactions médicament-aliments

Comme ENTYVIO® est administré par perfusion intraveineuse, l'étude des interactions avec les aliments est sans objet.

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

Les interactions avec des médicaments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

À ce jour, aucune donnée probante ne semble indiquer qu'ENTYVIO® ou ses métabolites entravent les épreuves de laboratoire de routine.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude sur les effets liés à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, puisque des étourdissements ont été signalés chez un faible pourcentage de patients, ENTYVIO® pourrait avoir une faible influence sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ENTYVIO® est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

ENTYVIO® doit être reconstitué et dilué avant l'administration (voir la section Directives de reconstitution et de perfusion). Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni sous forme de bolus intraveineux. ENTYVIO® sous forme de poudre lyophilisée doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables et dilué dans 250 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou 250 mL de solution stérile de lactate de Ringer avant l'administration. Après la perfusion, rincer avec 30 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou avec 30 mL de solution stérile de lactate de Ringer.

ENTYVIO® devrait être administré par un professionnel de la santé capable de prendre en charge les réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, le cas échéant.

Dose recommandée et ajustements posologiques (adultes ≥ 18 ans)

Colite ulcéreuse

Le schéma posologique recommandé pour ENTYVIO® est 300 mg administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines par la suite.

Le traitement doit être abandonné chez les patients qui ne retirent aucun bienfait thérapeutique après 10 semaines.

Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur ENTYVIO® chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par des agents biologiques autres que l'infliximab. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer ENTYVIO® à ces patients.

Maladie de Crohn

Le schéma posologique recommandé pour ENTYVIO® est 300 mg administrés par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines par la suite.

Le traitement doit être abandonné chez les patients qui ne retirent aucun bienfait thérapeutique après 14 semaines.

Au cours du traitement d'entretien, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée graduellement, conformément aux lignes directrices de pratique clinique.

Dose oubliée

Les patients qui ne reçoivent pas leur perfusion prévue doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour prendre un autre rendez-vous aussitôt que possible.

Administration

Chez les patients qui ont présenté des réactions légères ou modérées à ENTYVIO[®], on peut envisager l'administration d'un traitement prophylactique préalable pour prévenir les réactions à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité (voir la section Mises en garde et précautions). Des mesures de surveillance et de soutien médical appropriées doivent être disponibles immédiatement lors de l'administration d'ENTYVIO[®]. Il faut observer les patients pendant la perfusion et jusqu'à ce que l'intervention soit terminée. En cas de réaction aiguë grave liée à la perfusion, il faut interrompre immédiatement l'administration d'ENTYVIO[®] et instaurer un traitement approprié (voir la section Mises en garde et précautions).

Directives de reconstitution, de dilution et de perfusion

ENTYVIO[®] ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole est destinée à un usage unique.

1. La solution ENTYVIO[®] pour perfusion intraveineuse doit être préparée au moyen d'une technique aseptique. Retirer le capuchon amovible de la fiole, puis désinfecter à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Reconstituer ENTYVIO[®] avec 4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25, conformément au tableau ci-dessous.

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par mL
300 mg de poudre lyophilisée	4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP 5 mL du produit reconstitué (300 mg de vedolizumab) sont ajoutés à 250 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 250 mL d'une solution injectable de lactate de Ringer	255 mL	1,2 mg/mL

2. Insérer l'aiguille dans la fiole par le centre du bouchon et diriger le jet d'eau pour préparations injectables vers la paroi de la fiole pour éviter la formation excessive de mousse.
3. Agiter doucement la fiole pendant au moins 15 secondes. **Ne pas agiter ou retourner vigoureusement la fiole.**
4. Laisser la fiole reposer pendant un maximum de 20 minutes à la température ambiante pour permettre la reconstitution et laisser retomber la mousse; pendant ce temps, la fiole peut être remuée et inspectée afin de vérifier la dissolution. Si la poudre n'est pas complètement dissoute après 20 minutes, attendre encore 10 minutes pour permettre la dissolution. Ne pas utiliser la solution si le produit n'est pas dissous après 30 minutes.

5. Faire un examen visuel de la solution reconstituée pour déceler la présence de particules et une décoloration avant la dilution. La solution doit être claire ou opalescente, incolore ou jaune pâle et sans particules visibles. Ne pas administrer la solution reconstituée si la couleur n'est pas celle décrite ou si elle contient des particules.
6. Une fois la poudre dissoute, retourner doucement la fiole trois fois.
7. Retirer immédiatement 5 mL (300 mg) de la solution reconstituée ENTYVIO® au moyen d'une seringue dotée d'une aiguille de calibre 21 à 25.
8. Ajouter 5 mL (300 mg) de la solution reconstituée ENTYVIO® à 250 mL de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 250 mL de solution injectable stérile de lactate de Ringer, et mélanger doucement la solution dans le sac de perfusion (il n'est pas nécessaire de retirer 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de solution injectable de lactate de Ringer du sac de perfusion avant d'ajouter ENTYVIO®). Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion préparée ou à la trousse de perfusion intraveineuse.
9. Administrer la solution pour perfusion sur une période de 30 minutes aussitôt que possible après la reconstitution et la dilution. Les conditions d'entreposage et le délai de conservation de la solution reconstituée dans une fiole et de la solution diluée dans un sac de perfusion sont indiqués dans la section ENTREPOSAGE ET STABILITÉ. **Ne pas entreposer une quantité inutilisée de la solution reconstituée ou de la solution pour perfusion à des fins de réutilisation.**
10. Après la perfusion, rincer avec 30 mL d'une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % ou avec 30 mL de solution injectable stérile de lactate de Ringer.

Reconstitution :

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage n'a été signalé dans le cadre des études cliniques. Des doses atteignant 10 mg/kg (environ 2,5 fois la dose recommandée) ont été administrées dans les essais cliniques. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée. En cas de surdosage, il est recommandé d'observer le patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables. Le cas échéant, il faut amorcer le traitement symptomatique approprié.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ENTYVIO® est un agent biologique anti-inflammatoire sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, exprimée sur les lymphocytes pathogènes soumis à l'écotaxie intestinale et qui inhibe sélectivement l'adhésion de ces cellules à la molécule-1 d'adhésion cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1), mais pas à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1). La MAdCAM-1 est principalement exprimée dans les vaisseaux sanguins de la muqueuse intestinale et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin. Le vedolizumab ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$ ni n'en inhibe la fonction. ENTYVIO® n'exerce aucun effet immunosuppresseur systémique connu.

L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ est exprimée à la surface d'un sous-groupe discret de lymphocytes T à mémoire qui migrent préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal (GI) et causent l'inflammation caractéristique de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. L'inhibition de l'interaction des intégrines $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM-1 avec le vedolizumab empêche les lymphocytes T de migrer de l'espace vasculaire vers les zones d'inflammation dans l'intestin. Chez les primates non humains, la transmigration de ces cellules à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux induit une multiplication par 2 à 3 réversible de ces lymphocytes T auxiliaires à mémoire soumis à l'écotaxie intestinale dans le sang périphérique, sans affecter les autres sous-types de leucocytes. Dans des études portant sur des patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, le vedolizumab a atténué l'inflammation gastro-intestinale. Chez les sujets sains et les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, le vedolizumab n'augmente pas le taux de neutrophiles, de basophiles ou d'éosinophiles, de lymphocytes auxiliaires B et de lymphocytes T cytotoxiques, ni le nombre total de lymphocytes T auxiliaires à mémoire, de monocytes ou de cellules tueuses naturelles, aucune leucocytose n'étant observée.

L'inhibition spécifique de la voie $\alpha_4\beta_7$ /MAdCAM-1 produit des effets sélectifs sur l'intestin *in vivo*. Chez les singes, elle atténue l'inflammation gastro-intestinale sans affecter la réponse immunitaire aux tests de provocation antigénique cutanée ni la surveillance immunitaire du SNC. ENTYVIO® atténue également l'inflammation de l'intestin chez les patients atteints de colite ulcéreuse et inhibe la réponse immunitaire de l'intestin à une provocation antigénique gastro-intestinale, mais pas à une provocation antigénique intramusculaire chez les volontaires en bonne santé.

Pharmacodynamie

Dans les essais cliniques portant sur ENTYVIO® à des doses comprises entre 0,2 et 10 mg/kg, une saturation des récepteurs $\alpha_4\beta_7$ sur des sous-groupes de lymphocytes circulants jouant un rôle dans la surveillance immunitaire intestinale a été observée chez les patients.

Des marqueurs de l'inflammation ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques sur ENTYVIO®. Une réduction des taux de calprotectine fécale a été observée chez certains patients atteints de colite ulcéreuse traités pendant 52 semaines.

ENTYVIO® n'a pas modifié la circulation des CD4⁺ et CD8⁺ dans le SNC, comme l'atteste l'absence de changement dans le rapport CD4⁺/CD8⁺ du liquide céphalorachidien avant et

après l'administration d'ENTYVIO® chez des primates non humains et des volontaires humains sains.

Une réduction significative de l'inflammation gastro-intestinale a été observée dans des spécimens prélevés par biopsie rectale chez des patients atteints de colite ulcéreuse de phase 2 exposés à ENTYVIO® pendant quatre à six semaines par rapport au placebo, selon l'évaluation histopathologique.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples d'ENTYVIO® a été étudiée chez des sujets en santé et chez des patients atteints d'une colite ulcéreuse ou d'une maladie de Crohn active modérée à grave. Des analyses pharmacocinétiques dans la population ont été réalisées pour caractériser les sources de variation de la pharmacocinétique d'ENTYVIO® et évaluer les effets des différentes covariables sur les paramètres pharmacocinétiques d'ENTYVIO®.

Chez les patients à qui l'on a administré 300 mg d'ENTYVIO® en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 2, la concentration sérique minimale médiane à la semaine 6 était de 25,6 µg/mL (variant entre 0,9 et 140,0) chez les sujets atteints de colite ulcéreuse et de 24,5 µg/mL (variant entre 1,1 et 177,0) chez ceux atteints de maladie de Crohn. La concentration sérique minimale médiane à l'état d'équilibre était de 9,8 µg/mL (variant entre 2,4 et 42,8) et de 11,2 µg/mL (variant entre 0,4 et 54,5) chez les patients atteints de colite ulcéreuse et chez ceux atteints de maladie de Crohn, respectivement, lorsqu'une dose de 300 mg d'ENTYVIO® a été administrée toutes les 8 semaines à partir de la semaine 6.

ENTYVIO® a présenté une pharmacocinétique linéaire à des concentrations sériques thérapeutiques (supérieures à 10 µg/mL).

Distribution : Les analyses pharmacocinétiques de populations (sujets en santé et patients) indiquent que le volume de distribution d'ENTYVIO® est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques d'ENTYVIO® n'a pas été évalué dans le cadre des essais cliniques.

ENTYVIO® ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse. Une dose de 450 mg d'ENTYVIO® administrée par voie intraveineuse n'a pas été détectée dans le liquide céphalorachidien de sujets sains.

Élimination : Les analyses pharmacocinétiques de populations indiquent qu'ENTYVIO® a une clairance corporelle totale d'environ 0,157 L/jour et une demi-vie sérique d'environ 25 jours. La voie d'élimination exacte d'ENTYVIO® n'est pas connue. Les analyses pharmacocinétiques de populations suggèrent que si le taux d'albumine, le poids corporel, le taux de calprotectine fécale, un traitement antérieur avec des médicaments anti-TNF et la présence d'anticorps anti-vedolizumab augmentent la clairance du vedolizumab, l'ampleur de leurs effets est statistiquement significative, mais n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente. Toutefois, la pertinence clinique des covariables évaluées dans le cadre des analyses pharmacocinétiques de populations doit être évaluée conjointement aux données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : Selon les analyses pharmacocinétiques de populations, l'âge ne semble pas influencer sur la clairance d'ENTYVIO®.

Insuffisance rénale et hépatique : Aucune étude officielle n'a été menée pour déterminer les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'ENTYVIO®.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la fiole non ouverte au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la fiole dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière.

Stabilité de la solution reconstituée de vedolizumab dans la fiole :

La stabilité de la solution reconstituée dans la fiole a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C.

Stabilité de la solution diluée de vedolizumab dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % :

La stabilité de la solution diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans un sac de perfusion a été démontrée pendant 12 heures entre 20 °C et 25 °C, ou pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Au total, la stabilité combinée du vedolizumab (dans la fiole et dans un sac de perfusion avec la solution de chlorure de sodium à 0,9 %) est de 12 heures entre 20 °C et 25 °C, ou de 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Ce délai peut inclure une conservation de 8 heures dans la fiole entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution reconstituée dans la fiole ni la solution diluée dans un sac de perfusion.

Stabilité de la solution diluée de vedolizumab dans une solution de lactate de Ringer :

La stabilité de la solution diluée dans une solution de lactate de Ringer dans un sac de perfusion a été démontrée pendant 8 heures entre 2 °C et 8 °C.

Au total, la stabilité combinée du vedolizumab (dans la fiole et dans un sac de perfusion avec la solution de lactate de Ringer) est de 8 heures entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler la solution reconstituée dans la fiole ni la solution diluée dans un sac de perfusion.

Les conditions d'entreposage et le délai de conservation propres à la solution reconstituée dans une fiole et à la solution diluée dans un sac de perfusion sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

	Conditions d'entreposage	
	Réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)	Température ambiante (entre 20 °C et 25 °C)
Solution reconstituée (avec de l'eau stérile pour préparations injectables dans une fiole)	8 heures	Utiliser immédiatement après la reconstitution

Solution diluée (dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)	24 heures*†	12 heures*
Solution diluée (dans une solution injectable de lactate de Ringer)	8 heures*	Utiliser immédiatement après la dilution

* On présume avec ce délai que la solution reconstituée est immédiatement diluée dans la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans la solution injectable de lactate de Ringer, et qu'elle est uniquement conservée dans le sac de perfusion. Tout délai de conservation de la solution reconstituée dans la fiole doit être soustrait du délai de conservation de la solution dans le sac de perfusion.

† Cette période peut inclure une conservation maximale de 12 heures à la température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ENTYVIO® est présenté dans une fiole en verre à usage unique stérile de 20 mL contenant 300 mg de vedolizumab sous forme d'un pain de couleur blanche à blanc cassé.

Chaque emballage individuel contient une fiole à usage unique.

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, chlorhydrate de L-arginine, saccharose et polysorbate 80.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Vedolizumab

Nom chimique : Anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁

Poids moléculaire : 146 551 daltons

Formule développée : Le vedolizumab est composé de deux chaînes légères de la sous-classe kappa et de deux chaînes lourdes réunies par deux ponts disulfures pour former une molécule en Y typique des immunoglobulines IgG₁.

Propriétés physicochimiques : Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁, produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois, qui se lie à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ humaine.

Caractéristiques du produit

ENTYVIO[®] est présenté sous forme d'un pain de couleur blanche ou blanc cassé, stérile et lyophilisé, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse. Le pH de la solution obtenue après reconstitution avec 4,8 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, est d'environ 6,3.

Le vedolizumab, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG₁, est produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Une fois la culture cellulaire produite, le vedolizumab est purifié à partir du surnageant de cette culture cellulaire au moyen de techniques de chromatographie et de filtration standard. Le vedolizumab est stérilisé par filtration dans des fioles et lyophilisé avant l'emballage final.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation de l'essai

Un essai de phase III portant sur l'effet sur l'induction et le maintien d'une réponse clinique et d'une rémission clinique et sur l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie du traitement par ENTYVIO[®] a été mené chez des patients atteints de colite ulcéreuse (essai GEMINI I [CU]). L'efficacité et l'innocuité d'ENTYVIO[®] chez des patients atteints de maladie de Crohn ont été évaluées dans le cadre de deux essais de phase III (essais GEMINI II [MC] et GEMINI III [MC]). L'induction de la réponse clinique et de la rémission clinique chez les patients atteints de maladie de Crohn a été évaluée dans le cadre des essais GEMINI II [MC] et GEMINI III [MC], et le maintien de la réponse et de la rémission a été évalué dans l'essai GEMINI II [MC]. Les aspects démographiques et l'organisation des essais sont résumés ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2. Sommaire des aspects démographiques des patients des essais cliniques de phase III sur le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn

N° de l'étude	Organisation	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe (%)
Colite ulcéreuse (CU)					
C13006 Essai GEMINI I (CU)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction et maintien d'une réponse clinique et d'une rémission et amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie chez des patients atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave. Durée : 52 semaines	Phase d'induction : Administration i.v. de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines	374	40,5 (18 à 76)	H : 60 F : 40
		Phase d'entretien : Administration i.v. de 300 mg de vedolizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines	373	40,0 (18 à 78)	H : 55 F : 45
Maladie de Crohn (MC)					
C13007 Essai GEMINI II (MC)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction et maintien d'une réponse clinique et d'une rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à grave Durée : 52 semaines	Phase d'induction : Perfusion i.v. de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0 et 2. Durée : 6 semaines	368	37,2 (18 à 77)	H : 47 F : 53
		Phase d'entretien : Perfusion i.v. de 300 mg de vedolizumab toutes les 4 ou 8 semaines ou d'un placebo de la semaine 6 à la semaine 50. Durée : 46 semaines	461	35,7 (18 à 77)	H : 48 F : 52
C13011 Essai GEMINI III (MC)	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Induction d'une réponse clinique et d'une rémission chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave	Perfusion i.v. de 300 mg de vedolizumab ou d'un placebo aux semaines 0, 2, et 6 Durée : 10 semaines	416	37,9 (19 à 77)	H : 43 F : 57

Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité d'ENTYVIO® pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave (score Mayo de 6 à 12 avec sous-score endoscopique d'au moins 2) ont été démontrées dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, dont les critères d'évaluation de l'efficacité ont été évalués après 6 et 52 semaines (essai GEMINI I [CU]). Les patients admis à l'essai n'avaient pas répondu à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et l'infliximab (antagoniste du TNF α). Les patients n'ayant pas répondu à l'infliximab (antagoniste du TNF α) comprenaient ceux ayant présenté une réponse inadéquate (non-réponse primaire) ou une perte de réponse (non-réponse secondaire) et ceux ayant présenté une intolérance à l'infliximab. Dans l'essai GEMINI I (CU), environ 40 % de la population globale avait connu un échec à un traitement antérieur par l'infliximab.

Aux États-Unis, les patients admis à l'essai ont présenté, au cours des cinq années précédentes, une réponse inadéquate ou une intolérance aux immunomodulateurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) ou une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un anti-TNF. À l'extérieur des États-Unis, un traitement antérieur par des corticostéroïdes était un critère d'admissibilité suffisant, à condition que les patients aient été dépendants des corticostéroïdes (c'est-à-dire incapables de réduire la dose de corticostéroïdes sans que des symptômes de la colite ulcéreuse réapparaissent) ou aient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux corticostéroïdes au cours des cinq années précédentes.

En ce qui concerne l'évaluation des critères à la semaine 6 (phase d'induction), 374 patients ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 3:2) pour recevoir ENTYVIO® à 300 mg ou un placebo aux semaines 0 et 2. Les médicaments concomitants étaient permis et les patients ont reçu des corticostéroïdes (54 %), des immunomodulateurs (30 %) et des aminosalicylates (74 %). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité au cours de la phase d'induction était la proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 6. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la rémission clinique et l'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 6.

Dans l'essai GEMINI I (CU), un pourcentage significativement supérieur de patients traités par ENTYVIO® a présenté une réponse clinique et une rémission clinique par rapport aux patients recevant le placebo. En outre, un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant ENTYVIO® a présenté une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie à la semaine 6 (Tableau 3).

Tableau 3. Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI I (CU)

Critère d'évaluation	Placebo n = 149	ENTYVIO® n = 225	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p
Réponse clinique ¹	26 %	47 %	21,7 (11,6; 31,7)	p < 0,0001*
Rémission clinique ²	5 %	17 %	11,5 (4,7; 18,3)	p < 0,001*
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie ³	25 %	41 %	16,1 (6,4; 25,9)	p < 0,01*

¹ Réponse clinique : diminution du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 % + diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou sous-score absolu du saignement rectal d'un point maximum

² Rémission clinique : score Mayo total d'un maximum de 2 points et aucun sous-score individuel supérieur à 1 point

³ Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie : sous-score endoscopique Mayo d'un maximum de 1 point

* Statistiquement significatif

Le taux d'erreur de type I a été contrôlé au moyen de méthodes séquentielles fermées; pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 %, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence (c'est-à-dire que le premier critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si la comparaison du critère d'évaluation principal était significative, et que le deuxième critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le premier critère d'évaluation secondaire était significatif pour ENTYVIO®).

Les effets bénéfiques d'ENTYVIO® sur la réponse clinique, la rémission et l'amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie ont été observés tant chez les patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α que chez ceux ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α .

Dans l'essai GEMINI I (CU), deux cohortes de patients ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 : les patients de la cohorte 1 ont été répartis aléatoirement pour recevoir ENTYVIO® à 300 mg ou un placebo à double insu (phase d'induction), alors que les patients de la cohorte 2 ont reçu ENTYVIO® à 300 mg sans insu. Pour l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52, les patients des cohortes 1 et 2 qui ont été traités par ENTYVIO® et présentaient une réponse clinique à la semaine 6 (373 patients) ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1:1) pour recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : ENTYVIO® à 300 mg toutes les 8 semaines, ENTYVIO® à 300 mg toutes les 4 semaines ou un placebo toutes les 4 semaines.

Les médicaments concomitants étaient permis et les patients ont reçu des corticostéroïdes (61 %), des immunomodulateurs (32 %) et des aminosalicyles (75 %). La prise concomitante d'immunomodulateurs (azathioprine ou 6-mercaptopurine) était permise à l'extérieur des États-Unis, mais pas au-delà de la semaine 6 aux États-Unis. À partir de la semaine 6, les patients qui présentaient une réponse clinique et recevaient des corticostéroïdes ont dû commencer à réduire leur dose de corticostéroïdes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une rémission clinique à la semaine 52, alors que les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse clinique durable, la guérison de la muqueuse (amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie), la rémission clinique durable et la rémission clinique sans corticostéroïdes. La rémission sans corticostéroïdes a été évaluée dans le sous-ensemble de patients qui prenaient des corticostéroïdes au départ.

Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe traité avec ENTYVIO® a présenté une rémission clinique, une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie et une rémission sans corticostéroïdes à la semaine 52, par rapport à ceux recevant le placebo (Tableau 4). En outre, une proportion plus élevée de patients dans les groupes traités par ENTYVIO® a présenté une réponse clinique durable et une rémission clinique durable (Tableau 4). Aucun bienfait clinique supplémentaire n'a été démontré chez les patients traités toutes les 4 semaines par rapport à ceux traités toutes les 8 semaines.

Tableau 4 Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 – Essai GEMINI I (CU)

Critère d'évaluation	Placebo ¹ n = 126	ENTYVIO® Toutes les 8 semaines n = 122	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p
Rémission clinique	16 %	42 %	26,1 (14,9; 37,2)	p < 0,0001*
Réponse clinique durable ²	24 %	57 %	32,8 (20,8; 44,7)	p < 0,0001*
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie	20 %	52 %	32,0 (20,3; 43,8)	p < 0,0001*
Rémission clinique durable ³	9 %	20 %	11,8 (3,1; 20,5)	p < 0,01*
Rémission clinique sans corticostéroïdes ⁴	14 %	31 %	17,6 (3,9; 31,3)	p < 0,02*

¹ Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52

² Réponse clinique durable : réponse clinique aux semaines 6 et 52

³ Rémission clinique durable : rémission clinique aux semaines 6 et 52

⁴ Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients prenant des corticostéroïdes au départ, qui ont arrêté de prendre des corticostéroïdes à la semaine 6 et qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients : 72 dans le groupe placebo et 70 dans le groupe recevant ENTYVIO® toutes les 8 semaines

* Statistiquement significatif

La méthode de Hochberg a été appliquée pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de signification de 5 %; pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 %, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence (c'est-à-dire que le premier critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si la comparaison du critère d'évaluation principal était significative, et que le deuxième critère d'évaluation secondaire n'a été évalué que si le premier critère d'évaluation secondaire était significatif pour au moins une dose).

Chez les patients participant à la phase d'entretien, 41 % avaient connu un échec à un traitement par un antagoniste du TNF α (infliximab) (tableau 5).

Tableau 5. Résultats à la semaine 52 chez les patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α et les patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α

	Échec à un antagoniste du TNF α		Jamais traité par un antagoniste du TNF α	
	Placebo* n = 38	ENTYVIO® toutes les 8 semaines n = 43	Placebo* n = 79	ENTYVIO® toutes les 8 semaines n = 72
Rémission clinique	5 %	37 %	19 %	46 %
Réponse clinique durable	16 %	47 %	27 %	65 %

Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie	8 %	42 %	24 %	60 %
Rémission clinique durable	3 %	21 %	13 %	22 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes**	4 %	23 %	19 %	36 %
<p>* Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52</p> <p>** Nombre de patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNFα : 23 dans le groupe placebo et 26 dans le groupe recevant ENTYVIO® toutes les 8 semaines. Nombre de patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNFα : 43 dans le groupe placebo et 39 dans le groupe recevant ENTYVIO® toutes les 8 semaines</p> <p>Remarque : Les résultats sont fondés sur des analyses exploratoires prédéfinies.</p>				

Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité d'ENTYVIO® pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à grave (score de 220 à 450 à l'indice d'activité de la maladie de Crohn [CDAI]) ont été évaluées dans le cadre de deux essais (GEMINI II [MC] et III [MC]). Les patients admis aux essais n'avaient pas répondu à au moins un traitement classique, y compris les corticostéroïdes, les immunomodulateurs et les antagonistes du TNFα. Les patients n'ayant pas répondu aux antagonistes du TNFα comprenaient ceux ayant présenté une réponse inadéquate (non-réponse primaire) ou une perte de réponse (non-réponse secondaire) et ceux ayant présenté une intolérance à un antagoniste du TNFα.

L'essai GEMINI II [MC] consistait en deux études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, menées dans le cadre d'un protocole qui, sur le plan opérationnel, était composé d'une phase d'induction et d'une phase d'entretien et évaluait les critères d'efficacité à la semaine 6 et à la semaine 52, respectivement. Près de 50 % de la population globale de l'essai GEMINI II [MC] avait connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNFα et environ 30 % à deux traitements ou plus. Les patients présentaient un score CDAI médian de 321 (93, 584) au départ, 37 % avaient des antécédents de maladie fistulisante et 42 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn.

La phase d'induction de l'essai GEMINI II [MC] évaluait les critères d'efficacité à la semaine 6. Les patients (n = 368) ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 3:2) pour recevoir deux doses d'ENTYVIO® à 300 mg ou de placebo aux semaines 0 et 2. L'administration concomitante de doses stables d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était autorisée pendant la phase d'induction. Au départ, les patients recevaient des corticostéroïdes (49 %), des immunomodulateurs (35 %) et des aminosalicylates (46 %). Quarante-huit pour cent des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNFα et 27 % à deux traitements ou plus. Les patients présentaient un score CDAI médian (min., max.) de 322 (132, 584) au départ, 40 % avaient des antécédents de maladie fistulisante et 41 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la proportion de patients qui présentaient une rémission

clinique à la semaine 6 et la proportion de patients qui présentaient une réponse clinique améliorée à la semaine 6 (Tableau 6).

Tableau 6. Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI II (MC)

	Placebo n = 148	ENTYVIO® n = 220	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p ³
Rémission clinique ¹ % (n)	7 % (10)	15 % (32)	7,8 (1,2; 14,3)	0,021
Réponse clinique améliorée ² % (n)	26 % (38)	31 % (69)	5,7 (-3,6; 15,0)	NS ⁴

¹ Rémission clinique : score CDAI ≤ 150 points
² Réponse clinique améliorée : une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport au score de départ
³ La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux (oui/non); 2) une exposition antérieure à des antagonistes du TNFα ou à l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non).
⁴ NS : non statistiquement significative.
La méthode de Hochberg prédéfinie a été utilisée pour préserver le seuil alpha des deux principaux critères d'évaluation.
Abandons prématurés de l'étude (phase d'induction) pour quelque raison que ce soit : 7 % (11/148) dans le groupe sous placebo et 10 % (21/220) dans le groupe recevant ENTYVIO®. Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.

Comme le montre le Tableau 6, dans la phase d'induction de cet essai, un pourcentage statistiquement significatif de patients traités par ENTYVIO® présentait une rémission clinique comparativement aux patients sous placebo à la semaine 6. La différence du pourcentage de patients ayant présenté une réponse clinique améliorée n'était pas statistiquement significative à la semaine 6 (Tableau 6). Une rémission clinique à la semaine 6 a été atteinte dans la population de patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNFα chez 9 % (7/76) des sujets du groupe sous placebo et chez 17 % (19/109) des sujets du groupe recevant ENTYVIO®. Dans la population de patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNFα, une rémission clinique a été atteinte par 4 % (3/70) des sujets du groupe sous placebo et par 10 % (11/105) des sujets du groupe recevant ENTYVIO®.

L'essai GEMINI II [MC] comportait deux cohortes de patients ayant reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 : la cohorte 1 de patients a été répartie aléatoirement pour recevoir ENTYVIO® à 300 mg, ou un placebo à double insu (phase d'induction) et la cohorte 2 de patients a été traitée sans insu par ENTYVIO® à 300 mg. Afin d'être répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien de l'essai GEMINI II [MC], les patients devaient avoir reçu ENTYVIO® et présenter une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la semaine 6. Les patients pouvaient être issus de la cohorte 1 ou de la cohorte 2.

Pour l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52 (phase d'entretien), les patients des cohortes 1 et 2, qui ont été traités par ENTYVIO® et présentaient une réponse clinique (diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la

semaine 6 (n = 461), ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1:1) pour recevoir l'un des schémas suivants à partir de la semaine 6 : ENTYVIO® à 300 mg toutes les 8 semaines, ENTYVIO® à 300 mg toutes les 4 semaines ou un placebo toutes les 4 semaines.

Lors de la phase d'entretien, l'utilisation concomitante d'aminosalicylates et de corticostéroïdes était autorisée. La prise concomitante d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était permise à l'extérieur des États-Unis, mais pas au-delà de la semaine 6 aux États-Unis. À la semaine 6, les patients recevaient des corticostéroïdes (59 %), des immunomodulateurs (31 %) et des aminosalicylates (41 %). Cinquante et un pour cent des patients avaient connu un échec à un traitement antérieur par un antagoniste du TNF α et 32 % à deux traitements ou plus. À la semaine 6, les patients présentaient un score CDAI médian (min., max.) de 315 (166, 500) dans le groupe sous placebo, de 322 (149, 486) dans le groupe recevant ENTYVIO® toutes les 8 semaines et de 316 (132, 548) dans le groupe recevant ENTYVIO® toutes les 4 semaines; 33 % des patients avaient des antécédents de maladie fistulisante et 38 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn. Les patients présentant une réponse clinique à la semaine 6 qui ont été répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien ont dû commencer à réduire graduellement leurs doses de corticostéroïdes. Le principal critère d'évaluation de la phase d'entretien était la proportion de patients qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52 (voir le tableau 7).

À la semaine 52, un pourcentage plus important de patients traités par ENTYVIO® toutes les 8 semaines présentait une rémission clinique, une réponse clinique améliorée et une rémission clinique sans corticostéroïdes comparativement aux patients sous placebo (tableau 7). La rémission sans corticostéroïdes a été évaluée dans le sous-ensemble de patients qui prenaient des corticostéroïdes au départ.

Tableau 7. Résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 52¹ – Essai GEMINI II (MC)

	Placebo² n = 153	ENTYVIO® Toutes les 8 semaines n = 154	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p
Rémission clinique % (n)	22 % (33)	39 % (60)	17,4 (7,3; 27,5)	p = 0,0007 ^a
Réponse clinique améliorée % (n)	30 % (46)	44 % (67)	13,4 (2,8; 24,0)	p = 0,0132 ^a
Rémission clinique sans corticostéroïdes ³ % (n)	16 % (13)	32 % (26)	15,9 (3,0; 28,7)	p = 0,0154 ^b

¹ Les patients répartis aléatoirement pour participer à la phase d'entretien de l'essai GEMINI II (MC) incluent les patients qui n'étaient pas en rémission clinique à la semaine 6. Les patients devaient présenter une réponse clinique (définie comme une diminution d'au moins 70 points du score CDAI par rapport au score de départ) à la semaine 6 pour pouvoir participer à la phase d'entretien de l'étude.

² Le groupe placebo comprend les sujets qui ont reçu ENTYVIO® aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52.

³ Rémission clinique sans corticostéroïdes : patients prenant des corticostéroïdes oraux au départ, qui ont arrêté de prendre des corticostéroïdes avant la semaine 52 et qui présentaient une rémission clinique à la semaine 52. Nombre de patients : 82 dans le groupe placebo et 82 dans le groupe recevant ENTYVIO[®] toutes les 8 semaines

^a La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux (oui/non); 2) une exposition antérieure à des antagonistes du TNF α ou l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non); 3) l'inscription à la cohorte 1 ou la cohorte 2 dans la phase d'induction.

^b La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) l'exposition antérieure à des antagonistes du TNF α ou l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non); 2) l'inscription à la cohorte 1 ou la cohorte 2 dans la phase d'induction.

Abandons prématurés de l'étude (phase d'induction) pour quelque raison que ce soit : 58 % (89/153) dans le groupe sous placebo et 53 % (81/154) dans le groupe recevant ENTYVIO[®] toutes les 8 semaines. Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.

La méthode de Hochberg a été appliquée pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de signification de 5 %; pour maintenir le taux d'erreur global de type I à 5 %, l'évaluation des critères secondaires a été effectuée en séquence.

Tableau 8. Résultats à la semaine 52 chez les patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α et les patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α

	Échec à un antagoniste du TNF α		Jamais traité par un antagoniste du TNF α	
	Placebo ¹ n = 82	ENTYVIO [®] toutes les 8 semaines n = 88	Placebo ¹ n = 71	ENTYVIO [®] toutes les 8 semaines n = 66
Rémission clinique	13 %	28 %	27 %	52 %
Réponse clinique améliorée	21 %	29 %	38 %	61 %
Rémission clinique sans corticostéroïdes ²	0 %	24 %	28 %	39 %

¹ Le groupe placebo comprend les patients qui ont reçu ENTYVIO[®] aux semaines 0 et 2 et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo de la semaine 6 à la semaine 52

² Nombre de patients ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α : 38 dans le groupe placebo et 41 dans le groupe recevant ENTYVIO[®] toutes les 8 semaines. Nombre de patients n'ayant jamais reçu d'antagonistes du TNF α : 40 dans le groupe placebo et 38 dans le groupe recevant ENTYVIO[®] toutes les 8 semaines

L'essai GEMINI III [MC] était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo qui évaluait un traitement d'induction chez des patients atteints de maladie de Crohn ayant connu un échec à un ou plusieurs traitements antérieurs pouvant inclure un antagoniste du TNF α . Les évaluations de l'efficacité étaient réalisées aux semaines 6 et 10. Les patients (n = 416), qui incluaient environ 75 % de patients ayant connu un échec à un traitement par un antagoniste du TNF α , ont été répartis aléatoirement à double insu (dans un rapport 1:1) pour recevoir ENTYVIO[®] à 300 mg ou un placebo aux semaines 0, 2 et 6. L'utilisation concomitante d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) était autorisée. Les patients ont reçu des corticostéroïdes (54 %), des immunomodulateurs (34 %) et des aminosalicylates (31 %). Les patients ont présenté un score CDAI médian (min., max.) de 302 (166, 564) au départ, 36 % avaient des

antécédents de maladie fistulisante et 44 % avaient déjà subi au moins une chirurgie pour la maladie de Crohn.

Pour le critère d'évaluation principal à la semaine 6 (rémission clinique dans la population des sujets ayant connu un échec à un antagoniste du TNF α), le traitement par ENTYVIO[®] n'a pas donné lieu à une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo (tableau 9). Les critères d'évaluation secondaires (incluant les évaluations à la semaine 10) n'ont pas été testés sur le plan statistique étant donné que le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif.

Tableau 9. Principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité à la semaine 6 – Essai GEMINI III (MC)

Critère d'évaluation	Placebo n = 157	ENTYVIO [®] n = 158	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur p ¹
Rémission clinique (score CDAI \leq 150 points) à la semaine 6				
Échec à un ou plusieurs antagonistes du TNF α ¹ % (n)	12 % (19)	15 % (24)	3 % (-4,5; 10,5)	NS ²
¹ La valeur p est basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel et du chi-carré avec la stratification réalisée conformément à : 1) une exposition antérieure à des antagonistes du TNF α (oui/non); 2) l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (oui/non). ² NS : non statistiquement significatif (le critère d'évaluation principal n'était pas statistiquement significatif). Abandons prématurés de l'étude : 7 % (15/207) dans le groupe placebo et 6 % (13/209) dans le groupe recevant ENTYVIO [®] . Tous les patients ayant abandonné de façon prématurée, pour quelque raison que ce soit, étaient considérés comme des échecs pour tous les critères d'évaluation selon la proportion.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE

Le profil pharmacologique du vedolizumab a été caractérisé dans le cadre d'un certain nombre d'études *in vitro* et *in vivo*. Dans les études *in vitro*, des tissus, des cellules et des lignées cellulaires isolés chez des humains et des singes ont été utilisés pour caractériser la spécificité de liaison et l'antagonisme sélectif de la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_1$. L'activité pharmacodynamique *in vivo* a été évaluée chez des singes rhésus atteints d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE).

L'évaluation pharmacodynamique primaire visait à déterminer le mode d'action sur le plan biochimique et cellulaire, afin de démontrer la sélectivité et la spécificité de liaison du vedolizumab comme agent thérapeutique ciblé et d'évaluer sa capacité à inhiber la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Les résultats de ces évaluations pharmacodynamiques primaires sont présentés ci-dessous.

Les études pharmacodynamiques ont montré que le vedolizumab est un antagoniste hautement sélectif qui se lie exclusivement à l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ ayant une affinité pour l'intestin et qu'il ne se lie pas aux intégrines $\alpha_4\beta_1$ et $\alpha_E\beta_7$. Le vedolizumab inhibe l'activité fonctionnelle de

l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ en exerçant une activité antagoniste sélective sur la liaison et l'adhérence à la MAdCAM-1 et à la fibronectine, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, mais il n'antagonise pas la liaison à la molécule-1 d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1).

Le vedolizumab n'est pas un agoniste et ne déclenche pas la libération de cytokines. Il n'inhibe pas non plus la production de cytokines (p. ex. par les lymphocytes T régulateurs qui expriment l'intégrine $\alpha_4\beta_7$). Puisque le vedolizumab ne lyse pas les cellules cibles, la fonction de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ des cellules ciblées par le vedolizumab peut être partiellement rétablie moins de 24 heures après l'arrêt complet du vedolizumab.

Les effets potentiels du vedolizumab sur la surveillance immunitaire du système nerveux central (SNC) ont été évalués chez des singes rhésus atteints d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Il a été démontré que le vedolizumab n'a pas d'effets sur l'inflammation du SNC, ni sur les réactions immunitaires aux tests de provocation cutanée.

Dans des études sur l'administration de doses multiples et des études pharmacologiques sur l'innocuité cardiovasculaire, le vedolizumab n'a pas exercé d'effets indésirables sur la fonction ou la structure des appareils gastro-intestinal, urinaire, pulmonaire, nerveux central et cardiovasculaire à une dose de 100 mg/kg, qui a été associée à une concentration maximale moyenne (C_{max}) (5 260 $\mu\text{g/mL}$) environ 46 fois supérieure à la moyenne géométrique C_{max} (115 $\mu\text{g/mL}$) chez les humains après une dose unique de 300 mg administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'objectif du programme de pharmacologie clinique était de décrire la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'immunogénicité, l'innocuité et la tolérabilité d'une dose unique et de doses multiples de vedolizumab chez des sujets en santé et chez des patients atteints de colite ulcéreuse. Plusieurs études cliniques ont été menées pour évaluer la pharmacocinétique et les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du vedolizumab chez des sujets humains, y compris ses effets sur l'espace Q-T. Une approche de modélisation et de simulation pharmacocinétique et pharmacodynamique a été appliquée pendant toute la durée du programme de développement du vedolizumab afin de déterminer le schéma posologique, d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques des patients et des autres covariables sur la pharmacocinétique du vedolizumab et de caractériser les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques. Au cours du programme de développement clinique, le schéma posologique du vedolizumab a été ajusté initialement en fonction du poids corporel (mg/kg), puis a été établi à une dose fixe (mg) au cours des essais de phase III. Le remplacement d'un schéma posologique ajusté en fonction du poids corporel par un schéma posologique à dose fixe s'est fait suite à une investigation de la pharmacocinétique du vedolizumab administré à des sujets en santé selon une gamme prédéfinie de poids corporel (de faible à élevé). Des analyses pharmacocinétiques des populations à partir des données des études de phase I et II ont également été menées pour évaluer l'importance du poids comme facteur prédictif de la pharmacocinétique du vedolizumab. L'ampleur des effets du poids corporel sur la pharmacocinétique du vedolizumab était statistiquement significative, mais n'était pas considérée comme pertinente sur le plan clinique. Par conséquent, des doses fixes de vedolizumab ont été utilisées dans toutes les études subséquentes, y compris les études de phase III. La pertinence clinique des covariables évaluées dans le cadre des analyses pharmacocinétiques de populations doit être évaluée conjointement aux données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques.

Les études cliniques et les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques subséquentes ont mené aux conclusions décrites ci-dessous.

Pharmacocinétique

Le vedolizumab fait intervenir un processus d'élimination médié par une cible et caractérisé par des voies d'élimination linéaires et non linéaires. Après la perfusion, les concentrations ont généralement chuté de manière biexponentielle, la demi-vie sérique étant d'environ 25 jours, avant d'atteindre environ 10 µg/mL à 1 µg/mL. La concentration minimale médiane mesurée à la semaine 46 était approximativement trois fois plus élevée pour les perfusions toutes les 4 semaines (30 µg/mL) que pour les perfusions toutes les 8 semaines (10 µg/mL). Selon les analyses pharmacocinétiques de populations des études de phase III, la concentration d'albumine, le poids corporel, l'âge, le traitement antérieur par un antagoniste du TNF α et le taux de calprotectine fécale ne justifient pas l'ajustement des doses d'ENTYVIO[®] recommandées. Les analyses pharmacocinétiques de populations n'ont pas permis de déterminer si un ajustement des doses recommandées est nécessaire en présence d'anticorps anti-vedolizumab en raison du faible nombre de sujets présentant ce type d'anticorps.

Pharmacodynamie

Aux doses recommandées, le vedolizumab sature entièrement l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ exprimée sur les lymphocytes T auxiliaires à mémoire. L'affinité du vedolizumab pour l'intestin, qui est liée à la voie de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ et de la MAdCAM, a été étudiée et démontrée dans le cadre d'études cliniques et non cliniques *in vitro* et *in vivo*. Parmi les études cliniques portant sur le mode d'action, l'étude contrôlée par placebo sur les vaccins menée auprès de 127 volontaires sains confirme le mode d'action sélectif de l'intestin du vedolizumab. Le vaccin contre le virus de l'hépatite B a été utilisé pour vérifier l'immunité adaptative suivant une exposition systémique à un antigène, alors que le vaccin anticholérique oral (DUKORAL[®]) a été utilisé pour déterminer la réponse immunitaire gastro-intestinale. Les résultats ont montré que le vedolizumab n'inhibe pas la réaction au vaccin contre le virus de l'hépatite B par rapport au placebo et inhibe de façon modeste, mais significative, la réaction au vaccin anticholérique oral. Le vedolizumab a également inhibé les réactions anticholériques des IgG et IgA sériques à des moments précis. Ces résultats soutiennent la conclusion que l'effet pharmacodynamique du vedolizumab inhibe la réaction immunitaire de la muqueuse de l'intestin, mais pas la réaction immunitaire adaptative systémique chez les humains.

Une étude exploratoire sur l'espace Q-T a été menée en raison du fait que l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ n'est pas exprimée dans le tissu cardiaque et qu'aucune toxicité cardiovasculaire n'a été observée dans les études non cliniques sur le vedolizumab ou dans les études de phase I et II chez l'humain. Le vedolizumab n'a pas modifié l'espace Q-T/Q-Tc après l'administration d'une dose unique de 600 mg chez des sujets en santé à une concentration maximale de vedolizumab de 383 µg/mL.

TOXICOLOGIE

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque spécial pour l'humain d'après les études conventionnelles de pharmacoinnuité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement. La dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé chez les lapins et les singes cynomolgus dans le cadre des études de toxicité générale était de 100 mg/kg, soit la dose la plus élevée administrée. L'exposition systémique (ASC) dans ces études était jusqu'à 18 fois plus élevée et 26 fois plus élevée chez les singes et chez les lapins, respectivement, que chez les humains à une dose de 300 mg.

On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir carcinogène du vedolizumab puisque les espèces standard utilisées pour déterminer la carcinogenèse ne sont pas des modèles réactifs sur le plan pharmacologique. Toutefois, chez une espèce réactive sur le plan pharmacologique (singe cynomolgus), il n'y a eu aucun signe d'hyperplasie cellulaire ou d'immunomodulation systémique pouvant être associé à une oncogenèse dans le cadre d'études de toxicologie d'une durée de 13 et de 26 semaines. En outre, chez l'humain, le vedolizumab n'a exercé aucun effet sur le taux de prolifération ou la cytotoxicité d'une lignée cellulaire tumorale exprimant l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

Aucune étude non clinique sur la fertilité n'a été menée pour le vedolizumab. Dans le cadre d'une étude de toxicologie d'une durée de 3 mois portant sur des doses multiples chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande et d'une étude de toxicologie d'une durée de 26 semaines portant sur des doses multiples chez des singes cynomolgus, l'examen microscopique n'a révélé aucun effet sur les organes reproducteurs.

Dans des études où le vedolizumab a été administré à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande et à des guenons cynomolgus gestantes, aucune différence significative n'a été observée par rapport aux animaux témoins quant aux effets sur le fœtus et les petits. Dans le cadre de l'étude sur la reproduction chez les singes, à la dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé, soit 100 mg/kg, la C_{max} et l'ASC étaient approximativement 46 et 18 fois supérieures, respectivement, qu'à la dose clinique de 300 mg chez les humains. Dans le cadre d'études chez les primates, l'exposition fœtale a entraîné des taux sériques détectables persistants du médicament dans le sérum des nouveau-nés. De faibles concentrations (< 300 µg/L) de vedolizumab ont été détectées 28 jours après la naissance dans le lait de 3 des 11 guenons cynomolgus ayant reçu 100 mg/kg de vedolizumab toutes les 2 semaines, mais pas chez les animaux ayant reçu la dose de 10 mg/kg.

RÉFÉRENCES

- DeNucci CC, Pagán AJ, Mitchell JS, Shimizu Y. Control of $\alpha 4\beta 7$ integrin expression by $\beta 1$ integrin. *J Immunol* 2010;184:2458-2467.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):699-710.
- Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, Csizmadia V, Burke K, Yang H, Kadambi VJ. Exclusive antagonism of the $\alpha 4\beta 7$ integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis*. Novembre 2012;18(11):2107-19.
- Haanstra KG, Hofman SO, Lopes Estêvão DM, Blezer EL, Bauer J, Yang LL, Wyant T, Csizmadia V, 't Hart BA, Fedyk ER. Antagonizing the $\alpha 4\beta 1$ integrin, but not $\alpha 4\beta 7$, inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1^{er} mars 2013;190(5):1961-73.
- Milch, Catherine, Wyant, Tim, Xu, Jing, Parikh, Asit, Kent, Whitney, Fox, Irving, Berger, Joseph; Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing alfa4beta7 integrin, does not affect cerebrospinal fluid T lymphocyte immunophenotype, *Journal of Neuroimmunology* 2013
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):711-21.
- Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. Sept. 2009;330(3):864-75.
- ENTYVIO[®] est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

ENTYVIO® (en ti' vi oh)

vedolizumab

Ce livret est la partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée après l'approbation d'ENTYVIO® pour la vente au Canada et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ENTYVIO®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ENTYVIO® est employé chez les adultes pour le traitement des signes et des symptômes de la :

- colite ulcéreuse active modérée à grave;
- maladie de Crohn active modérée à grave.

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire touchant le gros intestin. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire touchant le tractus gastro-intestinal. Si vous souffrez de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, votre médecin pourrait vous prescrire ENTYVIO® pour atténuer les signes et les symptômes de la maladie.

Les effets de ce médicament :

La substance active d'ENTYVIO®, le vedolizumab, est un anticorps monoclonal. ENTYVIO® est un agent biologique sélectif de l'intestin qui se lie spécifiquement à une protéine appelée intégrine $\alpha_4\beta_7$, qui est présente sur certains globules blancs. L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ peut accroître l'inflammation observée chez les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. ENTYVIO® agit en bloquant les intégrines $\alpha_4\beta_7$, ce qui réduit l'inflammation.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas recevoir ENTYVIO® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au vedolizumab ou à l'un des autres composants d'ENTYVIO® (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »);
- vous présentez une infection active grave.

L'ingrédient médicinal est :

vedolizumab

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, chlorhydrate de L-arginine, saccharose et polysorbate 80.

Les formes posologiques sont :

ENTYVIO® est un médicament injectable. Il est présenté sous forme d'une poudre lyophilisée à diluer pour solution pour perfusion, dans une fiole de verre à usage unique pourvue d'un bouchon de caoutchouc et d'une capsule en plastique.

Chaque fiole à usage unique d'ENTYVIO® est emballée individuellement et contient 300 mg de vedolizumab.

Après la reconstitution, chaque mL de solution contient 60 mg de vedolizumab.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ENTYVIO®, parlez à votre professionnel de la santé si :

- vous présentez des signes de réaction allergique ou d'autre réaction à la perfusion, comme une respiration sifflante, de la difficulté à respirer, de l'urticaire, une enflure ou des étourdissements. Ces symptômes peuvent se manifester pendant ou plusieurs heures après la perfusion;
- vous présentez une vision brouillée ou double, une perte de vision, de la difficulté à parler, une faiblesse dans un bras ou une jambe, un changement dans votre démarche ou des problèmes d'équilibre, un engourdissement persistant, une diminution de la sensation ou une perte de sensation, une perte de mémoire ou de la confusion. Tous ces cas peuvent être des symptômes d'une **maladie cérébrale grave et pouvant mettre la vie en danger** connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale évolutive (LME);
- vous présentez de nouveaux symptômes d'infection ou vos symptômes d'infection s'aggravent (frissons, tremblements ou fièvre élevée), vous êtes actuellement traité pour une infection ou vous présentez de nombreuses infections ou des infections récidivantes;
- vous êtes atteint de tuberculose (TB) ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de TB. Votre médecin pourrait envisager de vous soumettre à un dépistage de la TB;
- vous devez recevoir ou avez reçu récemment un vaccin. ENTYVIO® peut modifier la façon dont vous répondez à la vaccination;
- vous avez des problèmes de foie;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ignore si ENTYVIO® est nocif pour l'enfant à naître. Parlez à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; On ignore si ENTYVIO® est nocif pour votre enfant. Parlez à votre médecin pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant que vous recevez ENTYVIO®;
- vous avez déjà pris ou vous prenez Tysabri® (natalizumab) ou Rituxan® (rituximab).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou que vous avez pris, y compris les médicaments sur et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

ENTYVIO® ne doit pas être administré avec d'autres agents biologiques qui suppriment l'activité de votre système immunitaire, puisque ces agents n'ont pas été étudiés dans le cadre d'essais cliniques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose pour adulte :

La dose recommandée est de 300 mg d'ENTYVIO®, et le médicament est administré de la façon suivante :

Nombre de traitements (perfusions)	Calendrier de traitement (perfusion)
Traitement 1	Semaine 0
Traitement 2	2 semaines après le traitement 1
Traitement 3	6 semaines après le traitement 1
Autres traitements	Toutes les 8 semaines

Comment ENTYVIO® est-il administré?

ENTYVIO® sera préparé et injecté par un professionnel de la santé.

ENTYVIO® est administré au moyen d'une aiguille insérée dans une veine (perfusion intraveineuse ou i.v.) de votre bras.

ENTYVIO® sera perfusé pendant une période d'environ 30 minutes.

Pendant la perfusion, votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera étroitement.

L'utilisation d'ENTYVIO® n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Surdose :

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous de perfusion pour recevoir ENTYVIO®, fixez un autre rendez-vous dès que possible.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Avisez votre professionnel de la santé immédiatement en cas de symptôme de réaction allergique, même si celui-ci survient une fois que vous avez quitté le centre de perfusion. En cas de réaction allergique, il est possible que vous ayez besoin d'un traitement.

Les effets secondaires les plus courants chez les personnes recevant ENTYVIO® sont les suivants : rhinopharyngite, arthralgie, céphalées, nausées, fièvre, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue et toux.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Réactions à la perfusion et réactions allergiques, symptômes tels qu'éruptions cutanées, démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue, de la gorge ou du visage, essoufflement ou difficulté à respirer, respiration sifflante, étourdissements, sensation de chaleur ou palpitations (sensation de battements cardiaques rapides)		✓

Symptôme/effet		Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Infection, symptômes d'infection, notamment fièvre, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, écoulement nasal, maux de gorge, rougeur et sensibilité de la peau ou plaies sur le corps, fatigue ou douleur à la miction	✓		
	Problèmes de foie. Les symptômes comprennent : fatigue, perte d'appétit, douleur du côté droit de votre estomac, urine foncée, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse).		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ENTYVIO®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver la fiole d'ENTYVIO® non ouverte au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver la fiole dans l'emballage d'origine pour la protéger de la lumière. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

ENTYVIO® est administré dans un hôpital ou une clinique, et les patients n'ont pas à entreposer ou à manipuler le médicament.

Ne pas utiliser ce médicament après sa date d'expiration qui est indiquée sur l'emballage après EXP.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
 - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**

**Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.takedacanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada Inc. au 1-866-295-4636

Le présent dépliant a été préparé par Takeda Canada Inc., Toronto (Ontario) M5H 4E3.

ENTYVIO® est une marque déposée de Millennium Pharmaceuticals, Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Dernière révision 25 novembre 2019