

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab.

Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG₁-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane $\alpha_4\beta_7$ -Integrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener lyophilisierter Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn

Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Entyvio sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verfügt (siehe Abschnitt 4.4). Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Hinweisinformation ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosierung von 300 mg Entyvio wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte die Fortsetzung der Therapie sorgfältig überdacht werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 5.1).

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio angesprochen haben, können Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Entyvio neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8) zurückgewonnen.

Morbus Crohn

Die empfohlene Dosierung von 300 mg Entyvio wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach zwei und sechs Wochen und dann alle acht Wochen verabreicht.

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis Entyvio in Woche 10 (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die ansprechen, wird die Therapie ab Woche 14 alle acht Wochen weitergeführt. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Therapie nicht weitergeführt werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise für einen therapeutischen Nutzen zu beobachten sind (siehe Abschnitt 5.1).

Einige Patienten, bei denen das Ansprechen nachlässt, profitieren möglicherweise von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf 300 mg Entyvio alle vier Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Entyvio angesprochen haben, können die Kortikosteroide nach der üblichen Vorgehensweise reduziert und/oder abgesetzt werden.

Erneute Behandlung

Wenn die Therapie unterbrochen wurde und es erforderlich ist, die Behandlung mit Entyvio neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle vier Wochen erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu einem Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbeding-

ten Reaktionen zurückgewonnen (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich. Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keinen Einfluss des Alters (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Entyvio wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Entyvio ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Vor der intravenösen Verabreichung muss es rekonstituiert und weiter verdünnt werden, für Anweisungen siehe Abschnitt 6.6.

Entyvio wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z.B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vedolizumab sollte in einer medizinisch professionellen Umgebung verabreicht werden, um möglicherweise auftretende akute Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Anaphylaxie, behandeln zu können. Entsprechende Überwachung und medizinische Behandlungsmöglichkeiten müssen bei einer Behandlung mit Vedolizumab für eine sofortige Verwendung verfügbar sein. Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten zwei Infusionen müssen sie auch für etwa zwei Stunden nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen müssen die Patienten für etwa eine Stunde nach Abschluss der Infusion beobachtet werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (IR) und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, deren Schweregrad in den meisten Fällen mild bis mittelschwer war (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Entyvio

ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (z. B. Adrenalin und Antihistaminika) (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn eine mild bis mittelschwer ausgeprägte IR auftritt, kann die Infusionsrate verlangsamt oder unterbrochen werden und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Sobald die mild bis mittelschwer ausgeprägte IR nachlässt, kann die Infusion fortgesetzt werden. Bei Patienten mit mild bis mittelschwer ausgeprägter IR auf Vedolizumab in der Anamnese sollten die Ärzte vor der nächsten Infusion eine Vorbehandlung (z. B. mit Antihistaminika, Hydrocortison und/oder Paracetamol) in Betracht ziehen, um die Risiken zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Infektionen

Vedolizumab ist ein Integrin-Antagonist mit selektiver Wirkung im Gastrointestinaltrakt, bei dem keine systemische immunsuppressive Aktivität nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ärzte sollten das möglicherweise erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen oder Infektionen, gegen die der Darm als schützende Barriere dient, kennen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit aktiven, schweren Infektionen darf die Behandlung mit Entyvio nicht eingeleitet werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind, und die Ärzte sollten in Betracht ziehen, die Behandlung bei solchen Patienten abzusetzen, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Entyvio eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Vedolizumab bei Patienten mit einer kontrollierten chronischen schweren Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden schweren Infektionen in Betracht gezogen wird. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Entyvio ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine geeignete Behandlung mit Tuberkulostatika unter Einhaltung der lokalen Richtlinien eingeleitet werden, bevor eine Behandlung mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Tuberkulose-Infektion abgeklungen ist.

Unter Therapie mit einigen Integrin-Antagonisten und einigen systemischen Immunsuppressiva wurde eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) beobachtet, eine seltene und oft tödlich verlaufende opportunistische Infektion, die durch das John Cunningham (JC)-Virus verursacht wird. Durch die Bindung an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf Lymphozyten, die in die Darmwand eindringen, übt Vedolizumab eine immunsuppressive Wirkung auf den Darm aus. Bei gesunden Probanden wurden zwar keine systemischen immunsuppressiven Wirkungen nachgewiesen, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darm-

erkrankungen sind die systemischen Auswirkungen auf das Immunsystem jedoch nicht bekannt.

In klinischen Studien mit Vedolizumab wurden keine Fälle von PML berichtet; das medizinische Fachpersonal sollte jedoch Patienten unter Vedolizumab auf jedes neue Auftreten bzw. jede Verschlechterung von neurologischen Symptomen, die in den Schulungsmaterialien für Ärzte beschrieben werden, überwachen und bei deren Auftreten eine Überweisung an einen Neurologen in Betracht ziehen. Den Patienten muss ein Patientenpass ausgehändigt werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Vedolizumab unterbrochen werden, und wenn sich die Diagnose bestätigt, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Krebserkrankungen

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Immunmodulatorische Arzneimittel können das Malignitätsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vorangegangene und gleichzeitige Behandlung mit Biologika

Für Vedolizumab sind für Patienten, die zuvor mit Natalizumab oder Rituximab behandelt wurden, keine Daten aus klinischen Studien vorhanden. Falls die Anwendung von Entyvio in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen wird, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Patienten, die zuvor Natalizumab erhielten, sollten, wenn es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in der Regel mindestens 12 Wochen warten, bevor eine Therapie mit Entyvio eingeleitet wird.

Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Entyvio bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Lebendimpfstoffe und orale Impfstoffe

In einer Placebo-kontrollierten Studie an gesunden Probanden reduzierte eine Einzeldosis von 750 mg Vedolizumab bei Personen, die intramuskulär mit drei Dosen eines rekombinanten Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens geimpft wurden, nicht die schützende Immunität gegen Hepatitis-B-Viren. Bei mit Vedolizumab behandelten Patienten wurden nach Einnahme eines oralen Impfstoffes mit inaktivierten Cholera-Bakterien niedrigere Serokonversionsraten beobachtet. Die Auswirkungen auf andere orale oder nasale Impfstoffe sind unbekannt. Es wird empfohlen, allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Entyvio alle Impfungen nach den aktuellen Impfpfehlungen zu verabreichen. Patienten, die mit Vedolizumab behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen erhalten. Es gibt keine Daten über Sekundärübertragungen von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Vedolizumab erhalten. Die Verabreichung von Grippe-Impfstoff sollte per Injektion nach der üblichen klinischen Praxis erfolgen. Andere Lebendvakzine sollten unter der Behandlung mit Vedolizumab

nur angewendet werden, wenn der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt.

Die Induktion einer Remission bei Morbus Crohn

Die Induktion der Remission bei Morbus Crohn kann bei einigen Patienten bis zu 14 Wochen dauern. Die Gründe hierfür sind nicht vollständig bekannt, und hängen möglicherweise mit dem Wirkmechanismus zusammen. Dies sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer aktiver Erkrankung, die zuvor nicht mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die explorativen Subgruppen-Analysen der klinischen Studien weisen für Morbus Crohn darauf hin, dass Vedolizumab bei Patienten ohne gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden weniger wirksam zur Induktion einer Remission bei Morbus Crohn sein könnte, als bei den Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide einnehmen (unabhängig von gleichzeitig verabreichten Immunmodulatoren, siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Vedolizumab wurde bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) und Aminosalicylaten untersucht. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung solcher Mittel keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte. Die Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und insbesondere oral verabreichte Lebendimpfstoffe sollten während einer Behandlung mit Entyvio nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Gebärfähigen Frauen wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe von Entyvio fortzuführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Entyvio darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen



das potenzielle Risiko für die Mutter und den Föten eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Vedolizumab in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Entyvio zu unterbrechen bzw. darauf zu verzichten. Dabei sollte sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Vedolizumab auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht formell untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Entyvio hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen, da bei einer kleinen Anzahl der Patienten Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Vedolizumab wurde in drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Colitis ulcerosa (GEMINI I) oder Morbus Crohn (GEMINI II und III) untersucht. In zwei kontrollierten Studien (GEMINI I und II) mit 1.434 Patienten, die 300 mg Vedolizumab in Woche 0, Woche 2 und danach alle acht Wochen oder ab Woche 6 alle vier Wochen bis zu 52 Wochen erhielten, und 297 Patienten, die für bis zu 52 Wochen Placebo erhielten, wurden unerwünschte Ereignisse bei 84 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 78 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Über 52 Wochen traten bei 19 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, gegenüber 13 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Ähnliche Häufigkeiten an unerwünschten Ereignissen wurden in den klinischen Phase-3-Studien in den jeweiligen 8-Wochen- bzw. 4-Wochen-Dosierungsgruppen beobachtet. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen abbrachen, betrug 9 % bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 10 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. In den kombinierten Studien GEMINI I und II umfassten die Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auftraten: Übelkeit, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Husten. Infusionsbedingte Reaktionen wurden in 4 % der Patienten, die Vedolizumab erhielten, berichtet.

In der kürzeren (10-wöchigen) Placebo-kontrollierten Induktionsstudie, GEMINI III, waren die berichteten Arten von Nebenwirkungen ähnlich, wurden aber seltener als in den längeren 52-wöchigen Studien berichtet.

Weitere 279 Patienten wurden in Woche 0 und Woche 2 mit Vedolizumab und dann für bis zu 52 Wochen mit Placebo behandelt. Bei diesen Patienten wurden bei 84 % unerwünschte Ereignisse und bei 15 % schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet.

Die Patienten ($n = 1.822$), die zuvor in Phase-2 oder Phase-3-Studien mit Vedolizumab teilnahmen, konnten an einer laufenden Open-Label-Studie teilnehmen und erhielten 300 mg Vedolizumab alle vier Wochen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien und wird nach Organsystemen aufgelistet. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100 < 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000 < 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3 % der mit

Placebo behandelten Patienten zu unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als infusionsbedingte Reaktionen (IR) definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4). Kein einzelnes unerwünschtes Ereignis, das als IR berichtet wurde, kam mit einer Häufigkeit von über 1 % vor. Die meisten IR waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten in $< 1\%$ zum Abbruch der Studienbehandlung. Die beobachteten IR klangen in der Regel ohne oder mit minimaler Intervention nach der Infusion wieder ab. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, kam es bei den Patienten, die Vedolizumab erhielten, zu mehr infusionsbedingten Reaktionen in den ersten zwei Stunden als bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht schwerwiegend und traten während der Infusion oder innerhalb der ersten Stunde nach Abschluss der Infusion auf.

Bei einem Patienten mit Morbus Crohn wurde während der zweiten Infusion ein schwerwiegendes unerwünschtes IR-Ereignis berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz), das mit Absetzen der Infusion und Behandlung mit Antihistaminika und intravenös verabreichtem Hydrocortison erfolgreich behandelt wurde. Bei Patienten, die in Woche 0 und 2 Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis
	Gelegentlich	Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne
	Gelegentlich	Follikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Reizungen an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl

ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Infektionshäufigkeit 0,85 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,70 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Infektionen umfassten in erster Linie Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis und Infektionen der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,07 pro Patientenjahr bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten und 0,06 pro Patientenjahr bei den mit Placebo behandelten Patienten. Im zeitlichen Verlauf gab es keine signifikante Zunahme der Anzahl von schwerwiegenden Infektionen.

In kontrollierten Studien und der Open-Label-Fortsetzungsstudie mit Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.

Immunogenität

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II betrug die Immunogenitäts-Rate für Vedolizumab 4 % (56 von 1.434 Patienten, die eine kontinuierliche Behandlung mit Vedolizumab erhielten, waren zumindest an einem Zeitpunkt während der Behandlung positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper). Neun von 56 Patienten waren anhaltend positiv (an zwei oder mehr Studienvisiten positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper) und 33 Patienten entwickelten neutralisierende Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Bei ungefähr 10 % der Patienten in GEMINI I und II wurden Anti-Vedolizumab-Antikörper 16 Wochen nach der letzten Dosis Vedolizumab (ca. fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis) nachgewiesen.

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II waren 5 % (3 von 61) der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis vom Prüf- arzt als IR eingestuft wurde, anhaltend positiv auf Anti-Vedolizumab-Antikörper.

Insgesamt fand sich keine deutliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Anti-Vedolizumab-Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung.

Malignität

Insgesamt lassen die bisherigen Ergebnisse aus dem klinischen Programm nicht auf ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei einer Behandlung mit Vedolizumab schließen, jedoch war das Auftreten von Krebserkrankungen gering und die langfristige Exposition war begrenzt. Die Langzeituntersuchungen zur Sicherheit dauern noch an.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel.: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen bis zu 10 mg/kg (etwa das 2,5-Fache der empfohlenen Dosis) verabreicht. Während der klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Vedolizumab ist ein immunsuppressives Biologikum, das selektiv im Gastrointestinaltrakt wirkt. Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet, welches bevorzugt auf in die Darmwand eindringenden T-Helfer-Lymphozyten exprimiert wird. Durch die Bindung an $\alpha_4\beta_7$ auf bestimmten Lymphozyten hemmt Vedolizumab die Adhäsion dieser Zellen an Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1), aber nicht an das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 wird hauptsächlich von den Darm-Endothelzellen exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe im Magen-Darm-Trakt. Vedolizumab bindet nicht an $\alpha_4\beta_1$ - und $\alpha_E\beta_7$ -Integrine und hemmt nicht deren Funktion.

Das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin wird auf einer speziellen Untergruppe der Memory-T-Lymphozyten exprimiert, die vorzugsweise in den Magen-Darm-Trakt (GI) migrieren und eine Entzündung verursachen, die charakteristisch für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist, die beide zu den chronisch-entzündlichen immunologisch-bedingten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes gehören. Vedolizumab reduziert die Entzündungen im Magen-Darm-Trakt bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Hemmung der Interaktion von $\alpha_4\beta_7$ mit MAdCAM-1 durch Vedolizumab verhindert die Migration von in den Darm einwandernden Memory-T-Lymphozyten durch das vaskuläre Endothel in das Parenchymgewebe bei nicht-humanen Primaten und induzierte eine reversible 3-fach Zunahme dieser Zellen im peripheren Blut. Der murine Vorläufer von Vedolizumab linderte die Entzündung des Magen-Darm-Traktes in Liszt-

affen mit Colitis, die als Modell für Colitis ulcerosa verwendet werden.

Bei gesunden Probanden, Patienten mit Colitis ulcerosa oder Patienten mit Morbus Crohn, nehmen unter Vedolizumab die Neutrophilen, Basophilen, Eosinophilen, B-Helfer- und zytotoxischen T-Lymphozyten, Gesamt-Memory-T-Lymphozyten, Monozyten oder natürliche Killerzellen nicht zu, und im peripheren Blut lässt sich keine Leukozytose beobachten.

Vedolizumab beeinflusste nicht die Immunabwehr und Entzündung des zentralen Nervensystems in einem Modell für Multiple Sklerose, der Experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis in nicht-humanen Primaten. Vedolizumab hatte bei Antigenprovokation in der Lederhaut und in Muskeln keinen Einfluss auf die Immunantwort (siehe Abschnitt 4.4). Im Gegensatz dazu hemmte Vedolizumab bei gesunden Probanden die Immunantwort auf eine Antigenprovokation im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien mit Vedolizumab in Dosierungen zwischen 2 und 10 mg/kg wurde > 95 % Sättigung der $\alpha_4\beta_7$ -Rezeptoren auf Untergruppen der an der Immunabwehr im Darm beteiligten zirkulierenden Lymphozyten bei Patienten beobachtet.

Vedolizumab beeinflusste nicht die Einwanderung von CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten in das ZNS: Bei gesunden Probanden wurde im Liquor keine Veränderung des CD4⁺/CD8⁺-Verhältnisses vor und nach der Verabreichung von Vedolizumab beobachtet. Diese Daten sind übereinstimmend mit Untersuchungen an nicht-humanen Primaten, bei denen keine Auswirkungen auf die Immunabwehr des ZNS zu erkennen war.

Klinische Wirksamkeit

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit endoskopischem Teil-Score ≥ 2) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die die Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 6 und Woche 52 (GEMINI I) untersuchte. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten hatte mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNF α -Antagonist Infliximab (einschließlich primären Non-Respondern) versagt. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosälylate, Kortikosteroide und/oder immunmodulatorischer Arzneimittel erlaubt.

Für die Auswertung der Woche-6-Endpunkte wurden 374 Patienten doppelblind randomisiert (3 : 2) und erhielten in Woche 0 und Woche 2 Vedolizumab 300 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (definiert als Reduktion des Gesamt-Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte und $\geq 30\%$ vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores von ≥ 1 Punkt oder rektaler Blutungs-Gesamtscore von ≤ 1 Punkt) in Woche 6.


Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 6

Endpunkt	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Klinisches Ansprechen	26 %	47 %*
Klinische Remission [§]	5 %	17 %†
Abheilung der Schleimhaut [¶]	25 %	41 %‡

* p < 0,0001

† p ≤ 0,001

‡ p < 0,05

§ klinische Remission: Mayo-Gesamt-Score von ≤ 2 Punkte und kein individueller Subscore > 1 Punkt

¶ Abheilung der Schleimhaut: Endoskopischer Mayo-Subscore ≤ 1 Punkt

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der untersuchten primären und sekundären Endpunkte.

Der positive Effekt von Vedolizumab auf klinisches Ansprechen, Remission und Abheilung der Schleimhaut wurde sowohl bei Patienten beobachtet, die vorher nicht mit TNFα-Antagonisten behandelt wurden, als auch bei denen, bei denen eine vorausgegangene Behandlung mit einem TNFα-Antagonisten fehlgeschlagen war.

In GEMINI I erhielten zwei Kohorten der Patienten Vedolizumab in Woche 0 und Woche 2: Patienten in Kohorte 1 wurden randomisiert und erhielten doppelblind entweder Vedolizumab 300 mg oder Placebo, die Patienten in Kohorte 2 erhielten eine Open-Label-Behandlung mit Vedolizumab 300 mg. Um die Wirksamkeit nach 52 Wochen zu bewerten, wurden 373 Patienten aus Kohorte 1 und 2, die mit Vedolizumab behandelt wurden, und in Woche 6 ein klinisches Ansprechen erreicht hatten, randomisiert (1 : 1 : 1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab 300 mg alle acht Wochen, Vedolizumab 300 mg alle vier Wochen oder Placebo alle vier Wochen. Beginnend in Woche 6 mussten alle Patienten, die ein klinisches Ansprechen erreicht hatten und Kortikosteroide erhielten, ein Kortikostero-

id-Ausschleichschema beginnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der untersuchten primären und sekundären Endpunkte.

Exploratorische Analysen liefern zusätzliche Daten über wichtige untersuchte Teilpopulationen. Bei etwa einem Drittel der Patienten war zuvor eine Behandlung mit TNFα-Antagonisten fehlgeschlagen. Von diesen Patienten erzielten 37 %, die Vedolizumab alle acht Wochen erhielten, 35 %, die Vedolizumab alle vier Wochen erhielten, und 5 %, die Placebo erhielten, nach 52 Wochen eine klinische Remission. Verbesserungen bei anhaltendem klinischen Ansprechen (47 %, 43 %, 16 %), Abheilung der Schleimhaut (42 %, 48 %, 8 %), anhaltender klinischer Remission (21 %, 13 %, 3 %) und Kortikosteroid-freier klinischer Remission (23 %, 32 %, 4 %) wurden in der Gruppe festgestellt, bei der eine vorausgegangene Behandlung mit TNFα-Antagonisten fehlgeschlagen war und die mit Vedolizumab alle acht Wochen, Vedolizumab alle vier Wochen bzw. Placebo behandelt wurden.

Patienten, bei denen in Woche 6 kein Ansprechen nachweisbar war, blieben in der Studie und erhielten Vedolizumab alle vier Wochen. Bei Verwendung von Mayo-Sub-

scores wurde ein klinisches Ansprechen in Woche 10 und Woche 14 bei einem höheren Prozentsatz von Vedolizumab-Patienten erreicht (32 % bzw. 39 %), im Vergleich zu Placebo-Patienten (15 % bzw. 21 %).

Patienten, die alle acht Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 25 % der Patienten in Woche 28 und nach 52 Wochen erreicht.

Patienten, die nach Behandlung mit Vedolizumab ein klinisches Ansprechen in Woche 0 und 2 erreichten und dann in die Placebo-Gruppe randomisiert (6 bis 52 Wochen) wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 45 % der Patienten nach 28 Wochen und 36 % der Patienten nach 52 Wochen erreicht.

In dieser Open-Label-Fortsetzungsstudie wurde der Nutzen der Vedolizumab-Behandlung, der mit Mayo-Subscores, Erreichen einer klinischen Remission, und dem klinischen Ansprechen beurteilt wurde, für bis zu 124 Wochen nachgewiesen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) wurde mit dem Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), einem krankheitsspezifischen Instrument und SF-36 und EQ-5D beurteilt, bei denen es sich um allgemeine Instrumente handelt. Die exploratorischen Analysen zeigen klinisch relevante Verbesserungen in den Vedolizumab-Gruppen. Die Verbesserungen waren im Vergleich zu der Placebo-Gruppe in Woche 6 und Woche 52 für EQ-5D und EQ-5D-VAS-Werte, alle IBDQ-Subskalen (Darmsymptome, Körperfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und alle Subskalen des SF-36 einschließlich der Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) signifikant größer.

Morbus Crohn

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (Crohn Disease Activity Index [CDAI] Punktzahl von 220 bis 450) wurde in zwei Studien (GEMINI II und III) untersucht. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten hatte mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder TNFα-Antagonisten (einschließlich primären Non-Respondern) versagt. Als Begleitmedikation waren stabile orale Dosen von Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und Antibiotika erlaubt.

Die GEMINI-II-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, deren Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 6 und Woche 52 untersucht wurden. Die Patienten (n = 368) wurden randomisiert (3:2) und erhielten doppelblind zwei Dosen Vedolizumab 300 mg oder Placebo

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 52

Endpunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab Alle acht Wochen n = 122	Vedolizumab Alle vier Wochen n = 125
Klinische Remission	16 %	42 %†	45 %†
Anhaltendes klinisches Ansprechen [¶]	24 %	57 %†	52 %†
Abheilung der Schleimhaut	20 %	52 %†	56 %†
Anhaltende klinische Remission [#]	9 %	20 %§	24 %‡
Kortikosteroid-freie klinische Remission [▲]	14 %	31 %§	45 %†

* Die Placebo-Gruppe umfasst jene Teilnehmer, die in Woche 0 und Woche 2 Vedolizumab erhielten und von Woche 6 bis Woche 52 in die Gruppe randomisiert wurden, die Placebo erhielt.

† p < 0,0001

‡ p < 0,001

§ p < 0,05

¶ Anhaltendes klinisches Ansprechen: Klinisches Ansprechen in Woche 6 und 52

Anhaltende klinische Remission: Klinische Remission in Woche 6 und 52

▲ Kortikosteroid-freie klinische Remission: Patienten, die zu Beginn der Studie orale Kortikosteroide eingenommen hatten, die Kortikosteroide ab Woche 6 abgesetzt hatten und sich in Woche 52 in klinischer Remission befanden.

Die Patientenzahlen waren n = 72 für Placebo, n = 70 für Vedolizumab alle acht Wochen und n = 73 für Vedolizumab alle vier Wochen.

**ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat
zur Herstellung einer Infusionslösung**


in Woche 0 und Woche 2. Die beiden primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten in klinischer Remission (definiert als CDAI-Score ≤ 150 Punkte) in Woche 6 und der Anteil der Patienten mit verbessertem klinischen Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte vom Ausgangswert) in Woche 6 (siehe Tabelle 4).

GEMINI II umfasste zwei Kohorten von Patienten, die in Woche 0 und 2 Vedolizumab erhielten: Die Patienten in Kohorte 1 wurden randomisiert und erhielten doppelblind entweder Vedolizumab 300 mg oder Placebo, die Patienten in Kohorte 2 erhielten eine Open-Label-Behandlung mit Vedolizumab 300 mg. Um die Wirksamkeit nach 52 Wochen zu bewerten, wurden 461 Patienten aus Kohorte 1 und 2, die mit Vedolizumab behandelt wurden und in Woche 6 ein klinisches Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 70 Punkte vom Ausgangswert) erreicht hatten, randomisiert (1:1:1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab 300 mg alle acht Wochen, Vedolizumab 300 mg alle vier Wochen oder Placebo alle vier Wochen. Bei Patienten, bei denen in Woche 6 ein klinisches Ansprechen nachweisbar war, wurde ein Kortikosteroid-Ausschleichschema begonnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52 (siehe Tabelle 5).

Die GEMINI-III-Studie war eine zweite randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit in Woche 6 und Woche 10 in der Untergruppe von Patienten untersuchte, bei denen mindestens eine konventionelle Therapie und eine Therapie mit TNF α -Antagonisten versagt hatte (einschließlich primäre Non-Responder) sowie in der Gesamtpopulation, die auch Patienten umfasste, bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie versagt hatte und die keine Behandlung mit TNF α -Antagonisten erhalten hatten. Die Patienten (n = 416), bei denen es sich zu ca. 75 % um Patienten handelte, bei denen eine Behandlung mit TNF α -Antagonisten fehlgeschlagen war, wurden randomisiert (1:1) und erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 doppelblind entweder Vedolizumab 300 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 6 in der Untergruppe, bei denen die Behandlung mit TNF α -Antagonisten versagt hatte. Wie in Tabelle 4 angegeben, zeigen explorative Analysen, dass, obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, klinisch bedeutsame Ergebnisse beobachtet wurden.

Siehe Tabellen 4 und 5

Bei den explorativen Analysen wurden die Auswirkungen einer gleichzeitigen Verabreichung von Kortikosteroiden und Immunmodulatoren zusammen mit Vedolizumab auf die Induktion der Remission untersucht. Bei Morbus Crohn schien die Kombinationsbehandlung, insbesondere gleichzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden, die Remission wirksamer zu induzieren als Vedolizumab allein oder in Kombination mit Immunmodulatoren, was in einem kleineren Unterschied zu Placebo in der Remissions-

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse der Studien GEMINI II und III in Woche 6 und Woche 10

Studien-Endpunkt	Placebo	Vedolizumab
GEMINI-II-Studie		
Klinische Remission, Woche 6		
Gesamt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
TNF α -Antagonist(en) naïv	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Verbessertes klinisches Ansprechen, Woche 6		
Gesamt	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
TNF α -Antagonist(en) naïv	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Veränderung der Serum-CRP vom Ausgangswert bis Woche 6, Median (μ g/mL)		
Gesamt‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI-III-Studie		
Klinische Remission, Woche 6		
Gesamt‡	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)¶	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
TNF α -Antagonist(en) naïv	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinische Remission, Woche 10		
Gesamt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
TNF α -Antagonist(en) naïv	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Anhaltende klinische Remission#¶		
Gesamt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
TNF α -Antagonist(en) naïv	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Verbessertes klinisches Ansprechen, Woche 6		
Gesamt^	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Versagen von TNF α -Antagonist(en)‡	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
TNF α -Antagonist(en) naïv^	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

* p < 0,05

† statistisch nicht signifikant

‡ sekundärer Endpunkt, wird mit vorgegebenen statistischen Testverfahren exploratorisch untersucht

§ statistisch nicht signifikant, die anderen Endpunkte wurden deshalb nicht statistisch getestet

¶ n = 157 für Placebo und n = 158 für Vedolizumab

anhaltende klinische Remission: klinische Remission in Woche 6 und 10

^ exploratorischer Endpunkt

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse für GEMINI II nach 52 Wochen

	Placebo n = 153*	Vedolizumab Alle acht Wochen n = 154	Vedolizumab Alle vier Wochen n = 154
Klinische Remission	22 %	39 %†	36 %‡
Verbessertes klinisches Ansprechen	30 %	44 %‡	45 %‡
Kortikosteroid-freie klinische Remission§	16 %	32 %‡	29 %‡
Anhaltende klinische Remission¶	14 %	21 %	16 %

* Die Placebo-Gruppe umfasst jene Teilnehmer, die in Woche 0 und Woche 2 Vedolizumab erhielten und von Woche 6 bis Woche 52 in die Gruppe randomisiert wurden, die Placebo erhielt.

† p < 0,001

‡ p < 0,05

§ Kortikosteroid-freie klinische Remission: Patienten, die zu Beginn der Studie orale Kortikosteroide eingenommen hatten, die Kortikosteroide ab Woche 6 abgesetzt hatten und sich in Woche 52 in klinischer Remission befanden.

Die Patientenzahlen waren n = 82 für Placebo, n = 82 für Vedolizumab alle acht Wochen und n = 80 für Vedolizumab alle vier Wochen

¶ Anhaltende klinische Remission: Klinische Remission bei ≥ 80 % der Studientermine einschließlich dem letzten Termin (Woche 52)

rate resultierte. Die klinische Remissionsrate in Woche 6 betrug in GEMINI II 10 % (Unterschied zu Placebo 2 %, 95 % KI: -6, 10) bei Verabreichung ohne Kortikosteroide, im Vergleich zu 20 % (Unterschied zu Placebo 14 %, 95 % KI: -1, 29) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Kortikosteroiden. In GEMINI III betrugen die klinischen Remissionsraten 18 % in Woche 6 (Unterschied zu Placebo 3 %, 95 % KI: -7, 13) bzw. 22 % in Woche 10 (Unterschied zu Placebo 8 %, 95 % KI: -3, 19) bei Verabreichung ohne Kortikosteroide, im Vergleich zu 20 % (Unterschied zu Placebo 11 %, 95 % KI: 2, 20) bzw. 35 % (Unterschied zu Placebo 23 %, 95 % KI: 12, 33) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Kortikosteroiden. Diese Wirkungen wurden unabhängig davon beobachtet, ob gleichzeitig Immunmodulatoren verabreicht wurden oder nicht.

Exploratorische Analysen liefern zusätzliche Daten über wichtige untersuchte Teilpopulationen. In GEMINI II hatte etwa die Hälfte der Patienten zuvor eine Behandlung mit TNF α -Antagonisten erhalten, die fehlgeschlagen war. Von diesen Patienten erzielten 28 %, die Vedolizumab alle acht Wochen erhielten, 27 %, die Vedolizumab alle vier Wochen erhielten, und 13 %, die Placebo erhielten, nach 52 Wochen eine klinische Remission. Ein verbessertes klinisches Ansprechen wurde bei 29 %, 38 % bzw. 21 % erreicht und eine Kortikosteroid-freie klinische Remission wurde bei 24 %, 16 % bzw. 0 %, erreicht.

Patienten, bei denen in GEMINI II in Woche 6 kein Ansprechen nachweisbar war, blieben in der Studie und erhielten Vedolizumab alle vier Wochen. In Woche 10 und Woche 14 wurde ein verbessertes klinisches Ansprechen bei einem höheren Anteil der Patienten, die Vedolizumab erhielten (16 % und 22 %), gesehen, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten (7 % und 12 %). An diesen Zeitpunkten fanden sich keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der klinischen Remission zwischen den Behandlungsgruppen. Analysen der klinischen Remission in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 6 Non-Responder waren, aber in Woche 10 oder Woche 14 ein Ansprechen zeigten, lassen darauf schließen, dass Non-Responder-Patienten mit Morbus Crohn möglicherweise von einer Dosis Vedolizumab in Woche 10 profitieren.

Patienten, die in GEMINI II alle acht Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 23 % der Patienten in Woche 28 und bei 32 % der Patienten nach 52 Wochen erreicht.

Patienten, die nach Behandlung mit Vedolizumab ein klinisches Ansprechen in Woche 0 und 2 erreichten und dann in die Placebo-Gruppe randomisiert (6 bis 52 Wochen) wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde

eine klinische Remission in 46 % der Patienten nach 28 Wochen und 41 % der Patienten nach 52 Wochen erreicht.

In dieser Open-Label-Fortsetzungsstudie wurden klinische Remission und klinisches Ansprechen bei Patienten für bis zu 124 Wochen beobachtet.

Exploratorische Analysen in der GEMINI II-Studie zeigten klinisch relevante Verbesserungen für die alle vier Wochen und für die alle acht Wochen mit Vedolizumab behandelten Patienten und die Verbesserungen vom Ausgangswert bis Woche 52 waren im Vergleich mit der Placebo-Gruppe signifikant besser bei den EQ-5D und EQ-5D-VAS-Werten, dem IBDQ-Gesamt-Score und den IBDQ-Subskalen für Darmsymptome und Körperfunktion.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vedolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Einzel- und Mehrfachdosis-Pharmakokinetik von Vedolizumab wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn untersucht.

Bei den Patienten, denen in den Wochen 0 und 2 eine Dosis von 300 mg Vedolizumab als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht wurde, betrug der mittlere Serum-Talspiegel in Woche 6 27,9 μ g/ml (SD \pm 15,51) bei den Patienten mit Colitis ulcerosa und 26,8 μ g/ml (SD \pm 17,45) bei den Patienten mit Morbus Crohn. Ab Woche 6 erhielten die Patienten alle acht oder vier Wochen 300 mg Vedolizumab. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa betrugen die Serum-Talspiegel im Steady-State 11,2 μ g/ml (SD \pm 7,24) bzw. 38,3 μ g/ml (SD \pm 24,43). Bei Patienten mit Morbus Crohn betrugen die Serum-Talspiegel im Steady-State 13,0 μ g/ml (SD \pm 9,08) bzw. 34,8 μ g/ml (SD \pm 22,55).

Verteilung

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass das Verteilungsvolumen von Vedolizumab ca. 5 Liter beträgt. Die Plasmaproteinbindung von Vedolizumab wurde nicht untersucht. Vedolizumab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper und es wird nicht erwartet, dass er an Plasmaproteine bindet.

Vedolizumab passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke nach intravenöser Verabreichung. Vedolizumab 450 mg, intravenös verabreicht, war im Liquor cerebrospinalis von gesunden Probanden nicht nachweisbar.

Elimination

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass Vedolizumab eine Gesamtkörperclearance von ca. 0,157 l/Tag und eine Serum-Halbwertszeit von 25 Tagen besitzt. Die genaue Eliminationsroute von Vedolizumab ist nicht bekannt. Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass

niedrige Albuminwerte, ein höheres Körpergewicht, eine vorausgegangene Behandlung mit Anti-TNF-Arzneimitteln und das Vorhandensein von Anti-Vedolizumab-Antikörpern zwar die Vedolizumab-Clearance erhöhen können, das Ausmaß dieser Wirkungen aber nicht als klinisch relevant angesehen wird.

Linearität

Vedolizumab zeigte bei Serum-Konzentrationen von mehr als 1 μ g/ml eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn keinen Einfluss des Alters auf die Clearance von Vedolizumab. Formelle Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Langzeit-Tierstudien mit Vedolizumab zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt, da es keine aussagekräftigen pharmakologischen Modelle für monoklonale Antikörper gibt. In einer pharmakologisch relevanten Art (Cynomolgus-Affen) fanden sich in 13- und 26-wöchigen Toxikologie-Studien keine Anzeichen für Zellhyperplasien oder eine systemische Immunmodulation, die möglicherweise mit der Onkogenese in Verbindung gebracht werden könnte. Darüber hinaus fanden sich in vitro keine Wirkungen von Vedolizumab auf die Proliferationsrate oder Zytotoxizität einer menschlichen Tumorzelllinie, die $\alpha_4\beta_7$ -Integrin exprimiert.

Spezifische Fertilitätsstudien bei Tieren wurden mit Vedolizumab nicht durchgeführt. In Cynomolgus-Affen ließen sich in einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung keine definitiven Schlussfolgerungen über die männlichen Fortpflanzungsorgane ziehen, aber angesichts der Tatsache, dass Vedolizumab bei Affen und Menschen nicht an männliches reproduktives Gewebe bindet und dass eine intakte männliche Fruchtbarkeit bei β_7 Integrin-Knockout-Mäusen beobachtet wurde, ist nicht zu erwarten, dass Vedolizumab die männliche Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Vedolizumab an trächtige Cynomolgus-Affen während der meisten Zeit der Trächtigkeit ergab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung oder eine Wirkung auf die prä- oder postnatale Entwicklung der Nachkommen bis zum Alter von 6 Monaten. Niedrige Konzentrationen (< 300 μ g/l) Vedolizumab wurden 28 Tage postpartum in der Milch von 3 von 11 Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die 100 mg/kg Vedolizumab alle 2 Wochen erhielten. Bei Tieren, die 10 mg/kg erhielten, wurde Vedolizumab in der Milch nicht nachgewiesen.

ENTYVIO® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab in die Muttermilch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid
L-Arginin-Hydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten und verdünnten Lösung konnte bei 20 bis 25 °C für bis zu 12 Stunden und bei 2 bis 8 °C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht einfrieren. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Diese darf nicht mehr als 24 Stunden betragen. Diese 24-stündige Aufbewahrungszeit kann bis zu 12 Stunden bei 20 bis 25 °C umfassen, jede darüber hinausgehende Aufbewahrung muss bei 2 bis 8 °C erfolgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 bis 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Durchstechflaschen (20 ml) aus Typ-1-Glas mit einem Gummistopfen und Aluminium-bördelkappe, die durch eine Kunststoffkappe geschützt wird.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Rekonstitution und Verdünnung

Rekonstitution von Entyvio sollte bei Raumtemperatur (20 bis 25 °C) erfolgen.

1. Bei der Herstellung der Entyvio-Lösung zur intravenösen Infusion auf eine aseptische Arbeitsweise achten. Verschlusskappe der Durchstechflasche entfernen und die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer abwischen. Vedolizumab mit 4,8 ml sterilem Wasser zur Injektion unter Verwendung einer Spritze mit einer 21-25G-Nadel rekonstituieren.

- Die Nadel durch die Mitte des Stopfens in die Durchstechflasche einführen und den Flüssigkeitsstrom an die Wand des Gefäßes lenken, um eine übermäßige Schaumbildung zu vermeiden.
- Die Durchstechflasche für mindestens 15 Sekunden schwenken. Die Durchstechflasche nicht kräftig schütteln oder umdrehen.
- Die Durchstechflasche bis zu 20 Minuten zur Auflösung, und damit sich eventuell gebildeter Schaum absetzen kann, stehen lassen. Das Fläschchen kann während dieser Zeit leicht geschwenkt und einer Sichtprüfung unterzogen werden, um zu überprüfen, ob der Inhalt bereits vollkommen gelöst ist. Wenn der Inhalt nach 20 Minuten noch nicht vollständig aufgelöst ist, kann weitere 10 Minuten gewartet werden.
- Die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und eine Verfärbung prüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht schillernd, farblos bis hellgelb und frei von sichtbaren Partikeln sein. Die rekonstituierte Lösung darf nicht angewendet werden, wenn sie eine untypische Färbung aufweist oder Partikel enthält.
- Die Durchstechflasche vor der Entnahme der rekonstituierten Lösung vorsichtig 3 Mal umdrehen.
- 5 ml (300 mg) des rekonstituierten Entyvio mit einer Spritze mit einer 21-25G-Nadel aufziehen.
- Die 5 ml (300 mg) der rekonstituierten Entyvio-Lösung zu 250 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung hinzufügen, und den Infusionsbeutel vorsichtig durchmischen (es ist nicht erforderlich, vor der Zugabe von Entyvio, 5 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen). Zu der vorbereiteten Infusionslösung oder dem intravenösen Infusionsset dürfen keine anderen Arzneimittel hinzugefügt werden. Die Infusionslösung über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Entyvio enthält keine Konservierungsmittel. Nach der Rekonstitution sollte die Infusionslösung so rasch wie möglich verwendet werden. Wenn es jedoch erforderlich ist, kann die Infusionslösung bis zu 24 Stunden gelagert werden: diese 24 Stunden können bis zu 12 Stunden Aufbewahrung bei 20 bis 25 °C umfassen, jede darüber hinausgehende Aufbewahrung muss bei 2 bis 8 °C stattfinden. Nicht einfrieren. Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/923/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Mai 2014

10. STAND DER INFORMATION

27. November 2015

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Art.-Nr. 1107100843

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt