

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml.

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml.

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG₁-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colitis ulcerosa

Entyvio wird angewendet zur 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 wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem 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 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 ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Die empfohlene Dosierung von subkutanem Vedolizumab als Erhaltungstherapie nach mindestens 2 intravenösen Infusionen beträgt 108 mg, verabreicht als subkutane Injektion einmal alle 2 Wochen. Die erste subkutane Dosis sollte anstelle der nächsten geplanten intravenösen Dosis und danach alle 2 Wochen verabreicht werden.

Intravenöse Dosierung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation für Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es liegen unzureichend Daten vor, um zu bestimmen, ob Patienten mit Wirkverlust während der Erhaltungstherapie mit subkutanem Vedolizumab von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz profitieren würden.

Es liegen keine Daten zur Umstellung von Patienten von subkutanem Vedolizumab auf intravenöses Vedolizumab während der Erhaltungstherapie vor.

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

Erneute Behandlung und versäumte Dosis/Dosen

Wenn die Behandlung mit subkutanem Vedolizumab unterbrochen wurde oder wenn ein Patient eine/mehrere geplante Dosis/Dosen subkutanen Vedolizumab versäumt hat, sollte dem Patienten geraten werden, die nächste subkutane Dosis so bald wie möglich und danach alle 2 Wochen zu injizieren. In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu 46 Wochen ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit subkutanem Vedolizumab kam es zu keiner erkennbaren Zunahme der Nebenwirkungen oder Reaktionen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Patientengruppen

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

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

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.

Art der Anwendung

Die Entyvio Injektionslösung (in einer Fertigspritze oder in einem Fertigpen) ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die korrekte Technik der subkutanen Injektion kann ein Patient oder dessen Pflegeperson die subkutane Injektion mit Vedolizumab vornehmen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält. Ausführliche Anwendungshinweise für die Verabreichung mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen sind in der Packungsbeilage enthalten.

Weitere Hinweise zur Vorbereitung und besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Vedolizumab sofort beendet und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. (siehe Abschnitt 4.3).

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 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 Vedolizumab 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.

Vedolizumab 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 spezifisch auf den Darm aus. Bei gesunden Probanden

wurden zwar keine systemischen immunsuppressiven Wirkungen nachgewiesen, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die systemischen Auswirkungen auf das Immunsystem jedoch nicht bekannt.

Das medizinische Fachpersonal sollte 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. 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 Vedolizumab 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 Vedolizumab eingeleitet wird.

Über die gleichzeitige Anwendung von biologischen Immunsuppressiva mit Vedolizumab stehen keine Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Daher wird die Verwendung von Vedolizumab 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 3 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 Vedolizumab alle Impfungen nach den aktuellen Impfeempfehlungen 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).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Aminosalizylaten 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 Vedolizumab nur mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Gebärfähige Frauen sollten zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden und diese mindestens 18 Wochen nach der letzten Gabe fortführen.

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).

Als Vorsichtsmaßnahme soll möglichst eine Anwendung von Vedolizumab während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt deutlich das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fötus.

Stillzeit

Vedolizumab wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Die Wirkung von Vedolizumab auf gestillte Säuglinge sowie die Auswirkungen auf die Milchproduktion sind nicht bekannt. In einer reinen Laktationsstudie, in der die Konzentration von Vedolizumab in der Muttermilch von stillenden Frauen mit aktiver Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die Vedolizumab erhielten, untersucht wurde, betrug die Konzentration von Vedolizumab in der Muttermilch etwa 0,4 % bis 2,2 % der mütterlichen Serumkonzentration aus früheren Studien mit Vedolizumab. Die geschätzte durchschnittliche Tagesdosis von Vedolizumab, die der Säugling aufnahm, betrug 0,02 mg/kg/Tag, was etwa 21 % der körperrgewichtsbereinigten durchschnittlichen Tagesdosis der Mutter entspricht.

Beim Einsatz von Vedolizumab sind sowohl der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter als auch das potenzielle Risiko für das Kind zu berücksichtigen.

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

Vedolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da bei einer kleinen Anzahl der Patienten Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis), Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Ermüdung, Husten, Arthralgie.

Bei Patienten, die subkutan Vedolizumab erhielten, wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des allgemeinen Sicherheitsprofils und der Nebenwirkungen im Vergleich zu dem Sicherheitsprofil beobachtet, das in klinischen Studien mit intravenösem Vedolizumab beobachtet wurde. Eine Ausnahme hiervon sind Reaktionen an der Injektionsstelle (bei subkutaner Verabreichung).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus den klinischen Studien und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung und wird nach Organsystemen aufgelistet. Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100 < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Pneumonie, <i>Clostridium difficile</i> -Infektion, Bronchitis, Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis, Herpes zoster
	Gelegentlich	Atemwegsinfektion, vulvovaginale Candidose, orale Candidose
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Schmerzen im Oropharynx, Nasenverstopfung, Husten
	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Analabszess, Analfissur, Übelkeit, Dyspepsie, Obstipation, Bauch aufgetrieben, Flatulenz, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Ekzem, Erythem, Nächtliche Schweissausbrüche, Akne
	Gelegentlich	Folikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung, Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber, Reaktion an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen an der Infusionsstelle und Irritation an der Infusionsstelle), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Reaktionen an der Injektionsstelle [#]
	Gelegentlich	Schüttelfrost, Kältegefühl

#Nur subkutane Verabreichung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Ödemen, Erythemen oder Pruritus) wurden bei 5,1 % der Patienten berichtet, die subkutanes Vedolizumab erhielten (gepoolte Sicherheitsanalyse). Keine davon führte zum Abbruch der Studienbehandlung oder zu Änderungen des Dosierungsschemas. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle klangen innerhalb von 1-4 Tagen vollständig ab. Es gab keine Berichte über Anaphylaxie nach subkutaner Verabreichung von Vedolizumab.

Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 mit intravenösem Vedolizumab 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, Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis und Harnwegsinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Vedolizumab nach Abklingen der Infektion fort.

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 mit intravenösem Vedolizumab 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 offenen Erweiterungsstudie mit intravenösem Vedolizumab bei Erwachsenen wurden schwerwiegende Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis (einige mit tödlichem Ausgang), Salmonellen-Sepsis, Listerien-Meningitis und Cytomegalievirus-Colitis berichtet.

In klinischen Studien mit subkutanem Vedolizumab lag die Infektionsrate bei den mit Vedolizumab behandelten Patienten bei 0,26 pro Patientenjahr. Die häufigsten Infektionen waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis und Grippe.

In klinischen Studien mit subkutanem Vedolizumab lag die Rate schwerer Infektionen bei den mit subkutanem Vedolizumab behandelten Patienten bei 0,02 pro Patientenjahr.

In klinischen Studien mit intravenösem und subkutanem Vedolizumab war die Infektionsrate bei mit Vedolizumab behandelten Patienten mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² höher als bei Patienten mit einem BMI von < 30 kg/m².

In klinischen Studien mit intravenösem und subkutanem Vedolizumab wurde bei mit Vedolizumab behandelten Patienten, die vorher eine TNF α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten, eine etwas höhere Inzidenz schwerer Infektionen gemeldet als bei Patienten, die zuvor keine TNF α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 und Morbus Crohn. 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 Lisztaffen 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 die Immunabwehr und Entzündung des zentralen Nervensystems in einem Modell für Multiple Sklerose, der Experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis in nicht-humanen Primaten nicht. 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).

Immunogenität

Während der Behandlung mit Vedolizumab können sich Antikörper gegen Vedolizumab bilden, die meisten davon sind neutralisierende Antikörper. Die Bildung von Anti-Vedolizumab-Antikörpern geht mit einer erhöhten Clearance von Vedolizumab und geringeren klinischen Remissionsraten einher.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien mit intravenösem 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 die Einwanderung von CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten in das ZNS nicht: 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 und Sicherheit

Colitis ulcerosa – Vedolizumab zur intravenösen Verabreichung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit endoskopischem Subscore ≥ 2) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die die Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 6 und Woche 52 (GEMINI 1) untersuchte. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten hatte mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und/oder des TNF α -Antagonisten Infliximab (einschließlich primären Non-Respondern) versagt. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalzylate, 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 ≥ 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 zeigt die Ergebnisse der untersuchten primären und sekundären Endpunkte.

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI 1 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 \leq 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

Der positive Effekt von Vedolizumab auf klinisches Ansprechen, Remission und Abheilung der Schleimhaut wurde sowohl bei Patienten beobachtet, die vorher nicht mit TNF α -Antagonisten

behandelt wurden, als auch bei denen, bei denen eine vorausgegangene Behandlung mit einem TNF α -Antagonisten fehlgeschlagen war.

In GEMINI 1 erhielten 2 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 8 Wochen, Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen oder Placebo alle 4 Wochen. Beginnend in Woche 6 mussten alle Patienten, die ein klinisches Ansprechen erreicht hatten und Kortikosteroide erhielten, ein Kortikosteroid-Ausschleichtschemata 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.

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI 1 für Woche 52

Endpunkt	Placebo n = 126*	Vedolizumab	
		i.v. alle 8 Wochen n = 122	Vedolizumab i.v. alle 4 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 8 Wochen und n = 73 für Vedolizumab alle 4 Wochen.

Exploratorische Analysen liefern zusätzliche Daten über wichtige untersuchte Teilpopulationen. Bei etwa einem Drittel der Patienten war zuvor eine Behandlung mit TNF α -Antagonisten fehlgeschlagen. Von diesen Patienten erzielten 37 %, die Vedolizumab alle 8 Wochen erhielten, 35 %, die Vedolizumab alle 4 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 TNF α -Antagonisten fehlgeschlagen war und die mit Vedolizumab alle 8 Wochen, Vedolizumab alle 4 Wochen bzw. Placebo behandelt wurden.

Patienten, bei denen in Woche 6 kein Ansprechen nachweisbar war, blieben in der Studie und erhielten Vedolizumab alle 4 Wochen. Bei Verwendung von Mayo-Subscores 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 8 Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine offene Erweiterungsstudie wechseln und erhielten alle 4 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 offene Erweiterungsstudie wechseln und erhielten alle 4 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 offenen Erweiterungsstudie wurde der Nutzen der Vedolizumab-Behandlung, der mit Mayo-Subscores, Erreichen einer klinischen Remission, und dem klinischen Ansprechen beurteilt wurde, für bis zu 196 Wochen nachgewiesen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality Of Life, 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 Messinstrumente 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.

Colitis ulcerosa – Vedolizumab zur subkutanen Verabreichung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutanem Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit endoskopischem Subscore ≥ 2) wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die die Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 52 untersuchte (VISIBLE 1). Bei den an der Studie VISIBLE 1 teilnehmenden Patienten ($n = 383$) hatte mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und/oder TNF α -Antagonisten (einschließlich primärer Non-Responder), versagt. Stabile orale Dosen von Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren waren als Begleitmedikation erlaubt.

Patienten, die in Woche 6 ein klinisches Ansprechen auf eine Open-Label-Behandlung mit intravenösem Vedolizumab erreichten, konnten randomisiert werden. Für die Auswertung der Woche-52-Endpunkte wurden 216 (56,4 %) Patienten doppelblind randomisiert (2:1:1) und nach einem der folgenden Schemata behandelt: subkutanes Vedolizumab 108 mg alle 2 Wochen, intravenöses Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen oder Placebo.

Die demographischen Ausgangsdaten waren bei den Patienten in den Vedolizumabgruppen und der Placebogruppe ähnlich. Der Mayo-Score bei Baseline lag zwischen 9 und 12 (schwere Colitis ulcerosa) bei etwa 62 % und zwischen 6 und 8 (mittelschwere Colitis ulcerosa) bei etwa 38 % der gesamten Studienpopulation.

Der primäre Endpunkt der Studie, die klinische Remission, war definiert als ein Mayo-Gesamt-Score von ≤ 2 Punkten mit keinem individuellen Subscore > 1 Punkt nach 52 Wochen bei Patienten, die in Woche 6 der intravenösen Induktionstherapie mit Vedolizumab ein klinisches Ansprechen erreicht hatten. Das klinische Ansprechen war definiert als eine Reduktion des Mayo-Gesamt-Scores um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % im Vergleich zum Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des Subscores für rektalblutung um ≥ 1 Punkt oder ein absoluter Subscore für rektalblutung ≤ 2 Punkte und kein individueller Subscore > 1 Punkt.

Tabelle 4 zeigt die ausgewerteten Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse von VISIBLE 1 für Woche 52

Endpunkt ^a	Placebo ^b n = 56	Vedolizumab s.c. 108 mg alle 2 Wochen n = 106	Vedolizumab i.v. 300 mg alle 8 Wochen n = 54	Schätzung ^c des Behandlungsunter- schieds (95-%-KI) Vedolizumab s.c. vs. Placebo	p-Wert ^c
Klinische Remission ^d	14,3 %	46,2 %	42,6 %	32,3 (19,7; 45,0)	p < 0,001
Abheilung der Schleimhaut ^e	21,4 %	56,6 %	53,7 %	35,7 (22,1; 49,3)	p < 0,001
Dauerhaftes klinisches Ansprechen ^f	28,6 %	64,2 %	72,2 %	36,1 (21,2; 50,9)	p < 0,001
Anhaltende klinische Remission ^g	5,4 %	15,1 %	16,7 %	9,7 (-6,6; 25,7)	p = 0,076 (n. s.)
Kortikosteroidfreie Remission ^h	8,3 %	28,9 %	28,6 %	20,6 (-4,5; 43,7)	p = 0,067 (n. s.)

^aDie Endpunkte werden in der Reihenfolge dargestellt, in der die Tests mit vorgegebener Reihenfolge zur Kontrolle von Typ-1-Fehlern bei 5 % durchgeführt wurden.

^bDie Placebogruppe umfasst diejenigen Patienten, die in Woche 0 und Woche 2 intravenöses Vedolizumab erhielten und zwischen Woche 6 und Woche 52 zu Placebo randomisiert wurden.

^cDie Schätzung des Behandlungsunterschieds und des p-Wertes für alle Endpunkte basiert auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

^dKlinische Remission: Mayo-Gesamt-Score von ≤ 2 Punkten und kein individueller Subscore > 1 Punkt in Woche 52

^eAbheilung der Schleimhaut: endoskopischer Mayo-Subscore ≤ 1 Punkt

^fAnhaltendes klinisches Ansprechen: klinisches Ansprechen in den Wochen 6 und 52

^gAnhaltende klinische Remission: klinische Remission in den Wochen 6 und 52

^hKortikosteroidfreie Remission: Patienten, die bei Baseline orale Kortikosteroide eingenommen und die Kortikosteroide abgesetzt hatten und sich in Woche 52 in klinischer Remission befanden. Die Anzahl der Patienten, die bei Baseline orale Kortikosteroide eingenommen hatten, betrug n = 24 unter Placebo, n = 45 unter subkutanem Vedolizumab und n = 21 unter intravenösem Vedolizumab

n. s. = nicht signifikant (2-seitiger p-Wert $> 0,05$)

Die primären und sekundären Endpunkte wurden in Subgruppen von Patienten analysiert, bei denen eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie versagt hatte (37 %; n = 80), und Patienten, die zuvor nicht mit TNF α -Antagonisten behandelt worden waren (63 %; n = 136). Die Ergebnisse der in diesen Subgruppen mit Placebo bzw. subkutanem Vedolizumab behandelten Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Ergebnisse der Studie VISIBLE 1 für Woche 52 analysiert nach Ansprechen auf eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie

	Behandlung einmal alle 2 Wochen	
	Placebo	Vedolizumab s.c. 108 mg
Versagen früherer TNFα-Antagonisten-Therapie	n = 19	n = 39
Klinische Remission	5,3 %	33,3 %
Abheilung der Schleimhaut	5,3 %	46,2 %
Anhaltendes klinisches Ansprechen	15,8 %	66,7 %
Anhaltende klinische Remission	0 %	2,6 %
Kortikosteroidfreie klinische Remission ^a	8,3 %	27,3 %
Keine vorherige Behandlung mit TNFα-Antagonisten	n = 37	n = 67
Klinische Remission	18,9 %	53,7 %
Abheilung der Schleimhaut	29,7 %	62,7 %
Anhaltendes klinisches Ansprechen	35,1 %	62,7 %
Anhaltende klinische Remission	8,1 %	22,4 %
Kortikosteroidfreie klinische Remission ^b	8,3 %	30,4 %

^aDie Anzahl der Patienten, bei denen eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie versagt hatte und die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, betrug n = 12 für Placebo, n = 22 für subkutanes Vedolizumab

^bDie Anzahl der Patienten, die keine frühere Behandlung mit TNF α -Antagonisten erhalten hatten und die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, betrug n = 12 für Placebo und n = 23 für subkutanes Vedolizumab.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) wurde mit dem Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), einem krankheitsspezifischen Instrument, und dem allgemeinen Fragebogen zur Lebensqualität EuroQol-5-Dimension (EQ-5D, einschließlich EQ-5D-VAS) bewertet. Die Arbeitsproduktivität wurde mit dem Fragebogen zur Arbeitsproduktivität und Beeinträchtigung der Aktivität (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, WPAI-UC) bewertet. Die Verbesserungen der Werte bezogen auf IBDQ, EQ-5D und WPAI-UC wurden bei den Patienten, die mit subkutanem Vedolizumab behandelt wurden, in Woche 52 in stärkerem Maße aufrechterhalten als bei den Patienten unter Placebo.

Patienten, die die Studie VISIBLE 1 abgeschlossen hatten, konnten an einer laufenden, offenen Erweiterungsstudie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit subkutanem Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn teilnehmen.

Patienten der Studie VISIBLE 1, die in Woche 6 kein klinisches Ansprechen erreichten, erhielten eine dritte Dosis Vedolizumab 300 mg durch intravenöse Infusion in Woche 6. Von den Patienten, die in Woche 6 eine dritte Dosis Vedolizumab 300 mg durch intravenöse Infusion erhielten, erreichten 79,7 % (114/143) in Woche 14 ein klinisches Ansprechen. Patienten, die in Woche 14 ein klinisches Ansprechen erreichten, konnten an der offenen Erweiterungsstudie teilnehmen und erhielten alle 2 Wochen subkutan Vedolizumab 108 mg. Eine klinische Remission – bewertet anhand des partiellen Mayo-Scores (ein standardisiertes Messinstrument, das 3 der 4 bewerteten Subscores des Mayo-Gesamt-Scores umfasst: Stuhlhäufigkeit, rektalblutung und ärztliche Gesamtbeurteilung) – wurde von 39,2 % (40/102) dieser Patienten in Woche 40 nach der Umstellung auf subkutanes Vedolizumab in der offenen Erweiterungsstudie erreicht.

Patienten, die in der Studie VISIBLE 1 in die Gruppe mit intravenösem Vedolizumab randomisiert wurden, erhielten Vedolizumab 300 mg intravenös in den Wochen 0, 2 und 6 und danach alle 8 Wochen bis zur Woche 52. In Woche 52 wurden diese Patienten in die offene Erweiterungsstudie aufgenommen und erhielten alle 2 Wochen subkutan Vedolizumab 108 mg. Eine klinische Remission

– bewertet anhand des partiellen Mayo-Scores – wurde bei 77 % der Patienten 24 Wochen nach der Umstellung auf subkutanes Vedolizumab in der offenen Erweiterungsstudie aufrechterhalten.

Morbus Crohn – Vedolizumab zur intravenösen Verabreichung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem 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 2 Studien (GEMINI 2 und 3) untersucht. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten hatte mindestens eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder TNF α -Antagonisten (einschließlich primären Non-Respondern) versagt. Als Begleitmedikation waren stabile orale Dosen von Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und Antibiotika erlaubt.

Die GEMINI-2-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 2 Dosen Vedolizumab 300 mg oder Placebo in Woche 0 und Woche 2. Die 2 primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten in klinischer Remission (definiert als CDAI-Score \leq 150 Punkte) in Woche 6 und der Anteil der Patienten mit verbessertem klinischen Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um \geq 100 Punkte vom Ausgangswert) in Woche 6 (siehe Tabelle 6).

GEMINI 2 umfasste 2 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 \geq 70 Punkte vom Ausgangswert) erreicht hatten, randomisiert (1:1:1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab 300 mg alle 8 Wochen, Vedolizumab 300 mg alle 4 Wochen oder Placebo alle 4 Wochen. Bei Patienten, bei denen in Woche 6 ein klinisches Ansprechen nachweisbar war, wurde ein Kortikosteroid-Ausschleischschema begonnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52 (siehe Tabelle 7).

Die GEMINI-3-Studie war eine zweite randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit in Woche 6 und Woche 10 in der Subgruppe 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 konventionelle 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 Subgruppe, bei denen die Behandlung mit TNF α -Antagonisten versagt hatte. Wie in Tabelle 6 angegeben, zeigen explorative Analysen, dass, obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, klinisch bedeutsame Ergebnisse beobachtet wurden.

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse der Studien GEMINI 2 und 3 in Woche 6 und Woche 10

Studie	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI-2-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-3-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 7. Wirksamkeitsergebnisse für GEMINI 2 nach 52 Wochen

	Placebo n = 153*	Vedolizumab, i.v. alle 8 Wochen n = 154	Vedolizumab i.v. alle 4 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 8 Wochen und n = 80 für Vedolizumab alle 4 Wochen

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

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 Remissionsrate resultierte. Die klinische Remissionsrate in Woche 6 betrug in GEMINI 2 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 3 betrug 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 2 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 8 Wochen erhielten, 27 %, die Vedolizumab alle 4 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 2 in Woche 6 kein Ansprechen nachweisbar war, blieben in der Studie und erhielten Vedolizumab alle 4 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 2 alle 8 Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine offene Erweiterungsstudie wechseln und erhielten alle

4 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 offene Erweiterungsstudie wechseln und erhielten alle 4 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 offenen Erweiterungsstudie wurden klinische Remission und klinisches Ansprechen bei Patienten für bis zu 196 Wochen beobachtet.

Exploratorische Analysen in der GEMINI-2-Studie zeigten klinisch relevante Verbesserungen für die alle 4 Wochen und für die alle 8 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.

Morbus Crohn – Vedolizumab zur subkutanen Verabreichung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutanem Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn (CDAI-Score von 220 bis 450) wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, in der die Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 52 untersucht wurden (VISIBLE 2). Die an der Studie VISIBLE 2 teilnehmenden Patienten (n = 644) wiesen in Bezug auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und/oder TNF α -Antagonisten, ein unzureichendes Ansprechen, den Verlust des Ansprechens oder eine Unverträglichkeit auf (einschließlich primärer Non-Responder). Stabile orale Dosen von Aminosalicylaten, Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren waren als Begleitmedikation erlaubt.

Patienten, die in Woche 6 ein klinisches Ansprechen auf die Open-Label-Behandlung mit intravenösem Vedolizumab erreichten, konnten randomisiert werden. Für die Auswertung der Woche-52-Endpunkte wurden 409 (64 %) Patienten randomisiert und doppelblind (2:1) der Behandlung mit subkutanem Vedolizumab 108 mg (n = 275) oder subkutanem Placebo (n = 134) alle 2 Wochen zugewiesen.

Die demographischen Ausgangsdaten waren bei Patienten in den Vedolizumabgruppen und der Placebogruppe ähnlich. Der CDAI-Score bei Baseline betrug bei etwa 41 % der gesamten Studienpopulation > 330 (schwerer Morbus Crohn) und bei etwa 59 % \leq 330 (mittelschwerer Morbus Crohn).

Ab Woche 6 mussten alle Patienten, die ein klinisches Ansprechen erreicht hatten (definiert als eine Abnahme um \geq 70 Punkte des CDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert) und Kortikosteroide erhielten, ein Kortikosteroid-Ausschleichtschemata beginnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission (CDAI-Score \leq 150) in Woche 52. Die sekundären Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit verbessertem klinischem Ansprechen (Abnahme von \geq 100 Punkten des CDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert) in Woche 52, der Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier Remission (Patienten, die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, die Kortikosteroide abgesetzt hatten und sich in klinischer Remission befanden) in Woche 52 und der Anteil der zuvor nicht mit TNF α -Antagonisten behandelten Patienten, die in Woche 52 eine klinische Remission erreichten (CDAI-Score \leq 150). Tabelle 8 zeigt die ausgewerteten Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte.

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse von VISIBLE 2 für Woche 52

Endpunkt*	Placebo [†] n = 134	Vedolizumab s.c. 108 mg alle 2 Wochen n = 275	Schätzung [‡] des Behandlungsuntersc hieds (95-%-KI) Vedolizumab s.c. vs. Placebo	p-Wert [‡]
Klinische Remission [§]	34,3 %	48,0 %	13,7 (3,8; 23,7)	p = 0,008
Verbessertes klinisches Ansprechen [#]	44,8 %	52,0 %	7,3 (-3,0; 17,5)	p = 0,167 (n. s.)
Kortikosteroidfreie Remission ^{**}	18,2 %	45,3 %	27,1 (11,9; 42,3)	p = 0,002 ^{‡‡}
Klinische Remission bei Patienten, die zuvor nicht mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden ^{††}	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)	p = 0,591 ^{‡‡}

*Die Endpunkte werden in der Reihenfolge dargestellt, in der die Tests mit vorgegebener Reihenfolge zur Kontrolle von Typ-1-Fehlern bei 5 % durchgeführt wurden

[†]Die Placebogruppe umfasst diejenigen Patienten, die in Woche 0 und Woche 2 intravenöses Vedolizumab erhielten und zwischen Woche 6 und Woche 52 zu Placebo randomisiert wurden.

[‡]Die Schätzung des Behandlungsunterschieds und des p-Wertes für alle Endpunkte basiert auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode

[§]Klinische Remission: CDAI-Score \leq 150 in Woche 52

[#]Verbessertes klinisches Ansprechen: Abnahme um \geq 100 Punkte des CDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Woche 0) in Woche 52

^{**}Kortikosteroidfreie klinische Remission: Patienten, die bei Baseline orale Kortikosteroide eingenommen, die Kortikosteroide abgesetzt hatten und sich in Woche 52 in klinischer Remission befanden. Die Anzahl der Patienten, die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, betrug n = 44 unter Placebo und n = 95 unter subkutanem Vedolizumab.

^{††}Klinische Remission: (CDAI-Score \leq 150, in Woche 52) bei Patienten, die zuvor keine TNF α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten (n = 63 Placebo; n = 107 subkutanen Vedolizumab

^{‡‡}nominaler p-Wert

n. s. = nicht signifikant (2-seitiger p-Wert > 0,05)

Die primären und sekundären Endpunkte wurden in Subgruppen von Patienten analysiert, die keine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten (42 %; n = 170), bei denen eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie versagt hatte (51 %; n = 210) und Patienten, bei denen eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie durchgeführt worden war, die jedoch nicht versagt hatte (7 %; n = 29). Die Ergebnisse dieser Subgruppen der mit Placebo und subkutanem Vedolizumab behandelten Patienten sind in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

Tabelle 9. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 52 von VISIBLE 2 für Patienten, die nicht mit TNF α -Antagonisten behandelt wurden

Endpunkt	Placebo n = 63	Vedolizumab s.c. 108 mg alle 2 Wochen n = 107	Behandlungsunterschied (95%-KI)
			Vedolizumab s.c. vs. Placebo
Klinische Remission	42,9 %	48,6 %	4,3 (-11,6; 20,3)
Verbessertes klinisches Ansprechen	47,6 %	54,2 %	4,4 (-11,6; 20,3)
Kortikosteroidfreie Remission**	18,2 %	41,0 %	22,8 (-3,2; 46,8)

**Die Anzahl der Patienten, die keine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie erhalten hatten und die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, betrug n = 22 für Placebo und n = 39 für subkutanes Vedolizumab.

Tabelle 10. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 52 von VISIBLE 2 für Patienten, bei denen die Behandlung mit TNF α -Antagonisten versagt hatte

Endpunkt	Placebo n = 59	Vedolizumab s.c. 108 mg alle 2 Wochen n = 151	Behandlungsunterschied (95%-KI)
			Vedolizumab s.c. vs. Placebo
Klinische Remission	28,8 %	46,4 %	17,6 (3,8; 31,4)
Verbessertes klinisches Ansprechen	45,8 %	49,0 %	3,2 (-11,8; 18,2)
Kortikosteroidfreie Remission**	15,0 %	46,2 %	31,2 (5,2; 54,5)

**Die Anzahl der Patienten, bei denen eine frühere TNF α -Antagonisten-Therapie versagt hatte und die bei Baseline orale Kortikosteroide einnahmen, betrug n = 20 für Placebo und n = 52 für subkutanes Vedolizumab.

Die HRQOL wurde mit dem IBDQ, einem krankheitsspezifischen Messinstrument, und dem EQ-5D (einschließlich EQ-5D-VAS) bewertet, bei dem es sich um ein allgemeines Messinstrument handelt. Die Arbeitsproduktivität wurde mit dem WPAI-UC bewertet. Die Verbesserungen der Werte bezogen auf IBDQ, EQ-5D- und WPAI-UC wurden bei den Patienten, die mit subkutanem Vedolizumab behandelt wurden, in Woche 52 in stärkerem Maße aufrechterhalten als bei den Patienten unter Placebo.

Patienten, die die Studie VISIBLE 2 abgeschlossen hatten, konnten an einer laufenden, offenen Erweiterungsstudie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit subkutanem Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn teilnehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vedolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in 1 oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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.

Resorption

Bei den Patienten, denen in den Wochen 0 und 2 eine Dosis von 300 mg intravenösem Vedolizumab als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht wurde, betrug der mittlere Serum-Talspiegel in

Woche 6 27,9 µg/ml (SD ± 15,51) bei den Patienten mit Colitis ulcerosa und 26,8 µg/ml (SD ± 17,45) bei den Patienten mit Morbus Crohn. In Studien mit intravenösem Vedolizumab erhielten die Patienten ab Woche 6 alle 8 oder 4 Wochen 300 mg intravenöses Vedolizumab. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa betragen die Serum-Talspiegel im Steady-State 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) bzw. 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). Bei Patienten mit Morbus Crohn betragen die Serum-Talspiegel im Steady-State 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) bzw. 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).

In Studien an Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, denen ab Woche 6 subkutan Vedolizumab verabreicht wurde, erhielten die Patienten alle 2 Wochen 108 mg subkutan Vedolizumab. Die mittleren Serum-Talspiegel im Steady-State betragen 35,8 µg/ml (SD ± 15,2) bei Patienten mit Colitis ulcerosa und 31,4 µg/ml (SD ± 14,7) bei Patienten mit Morbus Crohn. Die Bioverfügbarkeit von Vedolizumab nach subkutaner Einzeldosis-Verabreichung von 108 mg lag im Vergleich zur intravenösen Einzeldosis-Verabreichung bei etwa 75 %. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (t_{max}) betrug 7 Tage (Bereich 3 bis 14 Tage), und die mittlere maximale Serumkonzentration (C_{max}) betrug 15,4 µg/ml (SD ± 3,2).

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 auf der Grundlage intravenöser und subkutaner Daten zeigen, dass die Clearance von Vedolizumab ca. 0,162 l/Tag (über den linearen Eliminationsweg) beträgt und es eine Serum-Halbwertszeit von 26 Tagen besitzt. Die genaue Eliminationsroute von Vedolizumab ist nicht bekannt. Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass niedrige Albuminwerte, ein höheres Körpergewicht sowie eine vorausgegangene Behandlung mit Anti-TNF-Arzneimitteln 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 µg/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, Genotoxizität, kanzerogenes Potential, Toxizität gegenüber Reproduktion und Entwicklung 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. Angesichts der Tatsachen, 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 jedoch 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 ($< 300 \mu\text{g/l}$) 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat-Dihydrat
L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid
L-Arginin-Hydrochlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Die Fertigspritzen oder Fertigpens im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Bei Bedarf kann eine einzelne Fertigspritze bzw. ein einzelner Fertigpen bis zu 7 Tage lichtgeschützt außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (bis zu $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt werden. Verwenden Sie die Fertigspritze oder den Fertigpen nicht, wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Injektionslösung in einer Spritze aus Typ-I-Glas mit einem Volumen von 1 ml und einer festen, dünnwandigen, 1,27 cm langen 27G-Nadel. Die Spritze hat eine von einer Kunststoffhülle eingefasste Nadelschutzkappe aus Gummi und einen Gummistopfen.

Die Fertigspritze mit Vedolizumab zur subkutanen Verabreichung ist ein Einzeldosis-Dosierungssystem zur Verabreichung von Arzneimitteln mit manueller Injektion. Jede Fertigspritze ist mit einer Sicherheitsvorrichtung ausgestattet, die nach Abschluss der Injektion eine Schutzvorrichtung über der Nadel ausfährt und verriegelt.

Packungen mit 1 oder 2 Fertigspritzen sowie Bündelpackungen mit 6 Fertigspritzen (6 x 1).

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Injektionslösung in einem Fertigpen aus Typ-I-Glas mit einem Volumen von 1 ml und einer festen, dünnwandigen, 1,27 cm langen 27G-Nadel. Die Spritze hat eine von einer Kunststoffhülle eingefasste Nadelschutzkappe aus Gummi und einen Gummistopfen.

Der Fertigpen mit Vedolizumab zur subkutanen Verabreichung ist ein Einzeldosis-Dosierungssystem zur Verabreichung von Arzneimitteln mit mechanischer Injektion. Jeder Fertigpen ist mit einem automatischen Nadelschutz ausgestattet, der nach Entfernung des Pens von der Injektionsstelle über der Nadel ausfährt und verriegelt.

Packungen mit 1 oder 2 Fertigpens sowie Bündelpackungen mit 6 Fertigpens (6 x 1).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Verabreichung

Warten Sie, nachdem Sie die Fertigspritze oder den Fertigpen aus dem Kühlschrank genommen haben, vor der Injektion 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

Setzen Sie die Fertigspritze oder den Fertigpen nicht direktem Sonnenlicht aus.

Nicht einfrieren. Nicht verwenden, wenn sie/er eingefroren war.

Prüfen Sie die Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Die Lösung sollte farblos bis gelb sein. Verwenden Sie keine Fertigspritzen oder Fertigpens mit sichtbaren Partikeln oder Verfärbungen.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/14/923/002: 1 Fertigspritze

EU/1/14/923/003: 2 Fertigspritzen

EU/1/14/923/004 Bündelpackung: 6 Fertigspritzen (6 x 1)

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

EU/1/14/923/005: 1 Fertigpen

EU/1/14/923/006: 2 Fertigpens

EU/1/14/923/007 Bündelpackung: 6 Fertigpens (6 x 1)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22. Mai 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

06 Juli 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

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