

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 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

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener lyophilisierter Kuchen oder Pulver.

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.

Pouchitis

Entyvio wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis, die sich wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie, bei der ein ileoanaler Pouch angelegt wurde, unterzogen haben, und auf eine Antibiotikabehandlung nur unzureichend oder gar nicht angesprochen haben.

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, Morbus Crohn oder Pouchitis verfügt (siehe Abschnitt 4.4). Den Patienten sollte die Gebrauchsinformation ausgehändigt werden.

Dosierung

Colitis ulcerosa

Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, sowie nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht.

Die Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa sollte abgebrochen werden, wenn bis Woche 10 keine Hinweise auf 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 intravenösem Vedolizumab alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Vedolizumab 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 intravenösem Vedolizumab neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle 4 Wochen erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu 1 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 intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht.

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis intravenösem Vedolizumab in Woche 10 (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die ansprechen, sollte die Therapie ab Woche 14 alle 8 Wochen weitergeführt werden. Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Therapie abgebrochen werden, wenn bis Woche 14 keine Hinweise auf 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 intravenösem Vedolizumab alle 4 Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Vedolizumab 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 intravenösem Vedolizumab neu zu beginnen, kann eine Verabreichung alle 4 Wochen erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden die Behandlungspausen bis zu 1 Jahr ausgedehnt. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Vedolizumab wurde die Wirksamkeit ohne erkennbare Zunahme der Nebenwirkungen oder infusionsbedingten Reaktionen zurückgewonnen (siehe Abschnitt 4.8).

Pouchitis

Die empfohlene Dosierung von intravenösem Vedolizumab beträgt 300 mg und wird als intravenöse Infusion zur Einleitung der Behandlung, nach 2 und 6 Wochen und dann alle 8 Wochen verabreicht.

Die Behandlung mit Vedolizumab sollte parallel zu einem Standard-Antibiotikum (z. B. vierwöchige Gabe von Ciprofloxacin) eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ein Absetzen von Vedolizumab sollte erwogen werden, wenn nach 14-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Nutzen nachweisbar ist.

Erneute Behandlung

Es liegen keine Daten zu einer erneuten Behandlung bei Patienten mit Pouchitis vor.

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

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Vor der intravenösen Verabreichung muss es rekonstituiert und weiter verdünnt werden, für Anweisungen siehe Abschnitt 6.6.

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, 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

Intravenöses 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 intravenösem Vedolizumab für eine sofortige Verwendung verfügbar sein. Alle Patienten müssen während jeder Infusion kontinuierlich überwacht werden. Für die ersten 2 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.

Rückverfolgbarkeit

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (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 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 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 Vedolizumab 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 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 Aminosalizylaten untersucht. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung solcher Mittel keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vedolizumab hatte.

Bei erwachsenen Patienten mit Pouchitis wurde Vedolizumab zusammen mit Antibiotika verabreicht (siehe Abschnitt 5.1). Die Pharmakokinetik von Vedolizumab bei Patienten mit Pouchitis wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Die Auswirkungen von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von üblicherweise gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurden 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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (mit Symptomen wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzegefühl, Ausschlag und erhöhter Blutdruck und Herzfrequenz) wurden ebenfalls bei Patienten berichtet, die mit Vedolizumab behandelt wurden.

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, Rektalblutung*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus, Ekzem, Erythem, Nächtliche Schweißausbrüche , Akne
	Gelegentlich	Follikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung, Schmerzen in den Extremitäten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Asthenie* und Brustkorbbeschwerden*), Reaktion an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen an der Infusionsstelle und Irritation an der Infusionsstelle)
	Gelegentlich	Schüttelfrost, Kältegefühl
* Berichtet in der EARNEST- Studie (Pouchitis)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) kam es bei 4 % der mit intravenösem Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt als Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftraten, kam es bei den Patienten, die intravenöses 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 eine schwerwiegende unerwünschte IR-Nebenwirkung berichtet (die berichteten Symptome waren Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzegefühl, Ausschlag 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 intravenöses Vedolizumab, gefolgt von Placebo erhielten, wurde bei Wiederaufnahme der Behandlung mit intravenösem Vedolizumab nach dem Verlust des Ansprechens kein Anstieg der IR-Häufigkeit beobachtet.

In der kontrollierten EARNEST-Studie (Pouchitis) mit intravenösem Vedolizumab wurden bei 3 von 51 Patienten (5,9 %) in der Vedolizumab-Gruppe und bei 2 von 51 Patienten (3,9 %) in der Placebogruppe Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich IR, gemeldet. Zu den einzelnen bevorzugten Begriffen (preferred MedDRA terms) gehörten Mundulzeration, Schwellungen, periphere Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Asthenie, akute Nierenschädigung, obstruktive Atemwegserkrankung und Hitzegefühl. Alle Ereignisse wurden als leicht bis mittelschwer eingestuft, keines wurde als schwerwiegend angesehen und keines führte zum Abbruch der Studie.

Infektionen

In den kontrollierten Studien GEMINI 1 und 2 (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) 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 der kontrollierten EARNEST-Studie (Pouchitis) mit intravenösem Vedolizumab trat nur bei einem von 51 Patienten (2,0 %) in der Vedolizumab-Gruppe eine schwere Gastroenteritis-Infektion auf. Der Patient wurde zur Beobachtung ins Krankenhaus eingewiesen, erholte sich von dem Ereignis und durchlief die Studie bis zu deren Ende.

In kontrollierten Studien und der offenen Erweiterungsstudie (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) 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 intravenösem Vedolizumab (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) war die Infektionsrate bei den 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 Vedolizumab (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) wurde bei den 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, Morbus Crohn und Pouchitis. 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.

Bei Patienten mit Anti-Vedolizumab-Antikörpern wurde von infusionsbedingten Reaktionen nach Vedolizumab-Infusionen berichtet.

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

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 Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNF α -Antagonist Infliximab (einschließlich primären Non-Respondern) versagt. Als Begleitmedikation waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, 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-Score um ≥ 3 Punkte und ≥ 30 % vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores von ≥ 1 Punkt oder rektaler Blutungs-Gesamt-Score 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 i.v. 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: Gesamt-Mayo-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-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.

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.

Morbus Crohn

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 beiden 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 4).

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-Ausschleichtschemata begonnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52 (siehe Tabelle 5).

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 primärer 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 4 angegeben, zeigen explorative Analysen, dass, obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, klinisch bedeutsame Ergebnisse beobachtet wurden.

Tabelle 4. 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) naiv	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) naiv	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 % [¶] KI [§] (n = 158)
TNF α -Antagonist(en) naiv	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) naiv	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) naiv	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) naiv [^]	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 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 n 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.

Pouchitis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenösem Vedolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Pouchitis wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (EARNEST) nachgewiesen, bei der die Wirksamkeit in Woche 14 und Woche 34 ausgewertet wurde. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten sich mindestens ein Jahr vor der Randomisierung wegen Colitis ulcerosa einer Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanastomose (ileal pouch anal anastomosis, IPAA) unterzogen und waren an einer aktiven chronischen Pouchitis erkrankt (definiert als Antibiotika-abhängig (rezidivierend) oder Antibiotika-refraktär), mit einem Ausgangswert des modifizierten Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) von ≥ 5 und einem endoskopischen Subscore von ≥ 2 . Alle Patienten erhielten vom Beginn der Behandlung bis Woche 4 eine begleitende Antibiotikabehandlung mit zweimal täglich 500 mg Ciprofloxacin. Die Patienten erhielten während der Studie je nach Bedarf zusätzliche Antibiotikagaben, auch bei einem Aufflammen der Pouchitis.

Die Patienten (n = 102) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg Vedolizumab intravenös oder Placebo intravenös, und zwar zur Einleitung der Behandlung, nach 2 und 6 Wochen und danach alle 8 Wochen bis Woche 30. Der primäre Endpunkt war als klinische Remission (ein mPDAI-Score < 5 und eine Verringerung des gesamten mPDAI-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) bis Woche 14 definiert. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte bis Woche 14 und Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der sekundären Endpunkte bis Woche 34.

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse der EARNEST-Studie nach 14 Wochen

Endpunkt	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Differenz
			Vedolizumab – Placebo (95-%-KI) [Prozentpunkte]
Klinische Remission*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI-Remission [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Klinisches Ansprechen [§]	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinische Remission ist als mPDAI-Score < 5 und eine Verringerung des gesamten mPDAI-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert

[†]p < 0,05

[‡]PDAI-Remission ist als PDAI-Score < 7 und eine Verringerung des PDAI-Scores um ≥ 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert

[§]Klinisches Ansprechen ist als eine Verringerung des mPDAI-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse der EARNEST-Studie nach 34 Wochen

Endpunkt	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Differenz
			Vedolizumab – Placebo (95-%-KI) [Prozentpunkte]
Klinische Remission*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-Remission [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Klinisches Ansprechen [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinische Remission ist als mPDAI-Score < 5 und eine Verringerung des gesamten mPDAI-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert

[‡]PDAI-Remission ist als PDAI-Score < 7 und eine Verringerung des PDAI-Scores um ≥ 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert

[§]Klinisches Ansprechen ist als eine Verringerung des mPDAI-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Etwa zwei Drittel der Patienten hatten zuvor eine Behandlung (der Colitis ulcerosa oder Pouchitis) mit TNF- α -Antagonisten erhalten (33 in der Vedolizumab-Gruppe und 31 in der Placebogruppe). Von diesen Patienten hatten 33,3 % in der Vedolizumab-Gruppe eine klinische Remission erreicht im Vergleich zu 9,7 % in der Placebogruppe.

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, Morbus Crohn und Pouchitis 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. Die Pharmakokinetik von Vedolizumab ist bei Patienten mit Pouchitis nicht untersucht worden, ist vermutlich aber ähnlich der von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn.

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 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm 15,51$) bei den Patienten mit Colitis ulcerosa und 26,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD $\pm 17,45$) 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 betrug 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).

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 Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn keinen Einfluss des Alters auf die Clearance von Vedolizumab. Es wird nicht davon ausgegangen, dass das Alter Auswirkungen auf die Clearance von Vedolizumab bei Patienten mit Pouchitis hat. 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 µg/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

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 Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung in der Durchstechflasche wurde über 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Die Stabilität der verdünnten Lösung in einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken im Infusionsbeutel wurde über 12 Stunden bei 20 °C – 25 °C bzw. über 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Die kombinierte Stabilität von Vedolizumab in der Durchstechflasche und in einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken im Infusionsbeutel beträgt 12 Stunden bei 20 °C – 25 °C oder 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C.

Ein 24-Stunden-Zeitraum kann bis zu 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C für die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche und bis zu 12 Stunden bei 20 °C – 25 °C für die verdünnte Lösung im Infusionsbeutel umfassen; der Infusionsbeutel muss allerdings während der verbleibenden Zeit bis zum Ablauf der 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden.

Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche bzw. die verdünnte Lösung im Infusionsbeutel nicht einfrieren.

	Lagerbedingungen	
	Kühlschrank (2 °C – 8 °C)	20 °C – 25 °C
Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche	8 Stunden	Nicht aufbewahren ¹
Verdünnte Lösung in einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken	24 Stunden ^{2,3}	12 Stunden ²

¹ Bis zu 30 Minuten sind für die Rekonstitution zulässig.

² Bei dieser Zeit wird vorausgesetzt, dass die rekonstituierte Lösung sofort in der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken verdünnt und nur im Infusionsbeutel aufbewahrt wird. Die Zeit, in der die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche aufbewahrt wurde, sollte von der Zeit abgezogen werden, die die Lösung im Infusionsbeutel aufbewahrt werden darf.

³ Dieser Zeitraum kann bis zu 12 Stunden bei 20 °C – 25 °C umfassen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 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

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Durchstechflaschen (20 ml) aus Typ-1-Glas mit einem Gummistopfen und Aluminiumbördelkappe, 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

1. Bei der Herstellung der Entyvio-Lösung zur intravenösen Infusion auf eine aseptische Arbeitsweise achten.
2. Verschlusskappe der Durchstechflasche entfernen und die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer abwischen. Vedolizumab mit 4,8 ml sterilem Wasser zur Injektion bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) unter Verwendung einer Spritze mit einer 21-25 G-Nadel rekonstituieren.
3. 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.
4. Die Durchstechflasche für mindestens 15 Sekunden schwenken. Die Durchstechflasche nicht kräftig schütteln oder umdrehen.
5. Die Durchstechflasche bis zu 20 Minuten bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) 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.
6. Die rekonstituierte Lösung vor der Verdünnung 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.
7. Nach dem Auflösen die Durchstechflasche vorsichtig 3 Mal umdrehen.
8. Dann sofort 5 ml (300 mg) des rekonstituierten Entyvio mit einer Spritze mit einer 21-25G-Nadel aufziehen.
9. Die 5 ml (300 mg) der rekonstituierten Entyvio-Lösung zu 250 ml steriler Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken hinzufügen, und den Infusionsbeutel vorsichtig durchmischen (es ist nicht erforderlich, vor der Zugabe von Entyvio, 5 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken 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).

Nach der Rekonstitution sollte die Infusionslösung so rasch wie möglich verwendet werden.

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung bzw. der rekonstituierten Lösung 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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
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.