

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 in Woche 0, Woche 2 und Woche 6, und danach 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 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.

Malignität

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.

In einer kleinen prospektiven Beobachtungsstudie an 99 Frauen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die mit Vedolizumab behandelt wurden, betrug die Rate schwerer Geburtsfehler 7,4 % und 5,6 % bei 76 Frauen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die mit anderen Biologika behandelt wurden (bereinigtes relatives Risiko (RR) 1,07, 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,33, 3,52).

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 körpereinigten 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/Fatigue, 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	Folikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung/Fatigue, 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG05.

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 0,2 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-Ausschleichtscheema 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
Verdünte 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
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

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

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 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.

Malignität

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).

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.

In einer kleinen prospektiven Beobachtungsstudie an 99 Frauen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die mit Vedolizumab behandelt wurden, betrug die Rate schwerer Geburtsfehler 7,4 % und 5,6 % bei 76 Frauen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, die mit anderen Biologika behandelt wurden (bereinigtes relatives Risiko (RR) 1,07, 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,33, 3,52).

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 körpereinigten 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/Fatigue, 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	Follikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelspasmen, Rückenschmerzen, Muskuläre Schwäche, Ermüdung/Fatigue, 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 subkutan 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG05.

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 0,2 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 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-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: subkutaner 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 subkutanen 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 subkutanen 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 subkutanen 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-Ausschleichschema 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.
Endpunkt			
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-Ausschleichtscheema 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
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
016015-4314
USA

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

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801
USA

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.
9450 Winnetka Avenue North
Minneapolis
MN 55445
USA

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (300 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid,
L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Auflösung und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/923/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE (300 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vedolizumab
Zur intravenösen Anwendung nach Auflösung und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Auflösung und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (MIT „BLUE-BOX“-ANGABEN) – FERTIGSPRITZE (108 mg)
(MIT AUSNAHME VON BÜNDELPACKUNGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Fertigspritze enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze
2 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT „BLUE-BOX“-ANGABEN) (108 mg)
(6 x 1 FERTIGSPRITZE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Fertigspritze enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 6 Fertigspritzen (6 x 1)

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/923/004 (6 x 1 Fertigspritze)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE „BLUE BOX“-ANGABEN) – FERTIGSPRITZEN (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jede Fertigspritze enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/923/004 (6 x 1 Fertigspritze)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSS (FERTIGSPRITZE) (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Vedolizumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S (als Takeda-Logo)

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nur zum Einmalgebrauch.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Entyvio 108 mg Injektion
Vedolizumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,68 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (MIT „BLUE-BOX“-ANGABEN) – FERTIGPEN (108 mg)
(MIT AUSNAHME VON BÜNDELPACKUNGEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen
2 Fertigpens

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG (MIT „BLUE-BOX“-ANGABEN) (108 mg)
(6 x 1 FERTIGPEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertipen
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jeder Fertipen enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 6 Fertipens (6 x 1)

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/923/007 (6 x 1 Fertigpen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENKARTON DER BÜNDELPACKUNG (OHNE „BLUE BOX“-ANGABEN) – FERTIGPEN (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Vedolizumab

2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigpen

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Nur zum Einmalgebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/14/923/007 (6 x 1 Fertigen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Entyvio 108 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERSCHLUSS (FERTIGPEN) (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Vedolizumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S (als Takeda-Logo)

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nur zum Einmalgebrauch.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES FERTIGPENS (108 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Entyvio 108 mg Injektion
Vedolizumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,68 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Vedolizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Entyvio verabreicht wird?
3. Wie ist Entyvio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?

Was ist Entyvio?

Entyvio enthält den Wirkstoff Vedolizumab. Vedolizumab gehört zu einer Gruppe von biologischen Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper (MAK) bezeichnet werden.

Wie wirkt Entyvio?

Entyvio wirkt, indem es ein Protein auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen blockiert, die bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Pouchitis die Entzündung verursachen. Dadurch wird das Ausmaß der Entzündung verringert.

Wofür wird Entyvio angewendet?

Entyvio eignet sich bei Erwachsenen zur Behandlung der Anzeichen und Symptome von:

- Mittelschweren bis schweren aktiver Colitis ulcerosa.
- Mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn.
- Mittelschweren bis schweren aktiver Pouchitis.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Dickdarms verursacht. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Verdauungssystems verursacht. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

Pouchitis

Pouchitis ist eine Erkrankung, bei der es zu einer Entzündung der Auskleidung des künstlich angelegten Beutels (Pouch), der bei der Operation zur Behandlung der Colitis ulcerosa angelegt wurde, kommt. Wenn Sie eine Pouchitis haben, werden Sie möglicherweise zunächst mit Antibiotika

behandelt. Wenn Sie darauf nicht ausreichend ansprechen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio zur Linderung der Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung geben.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Entyvio verabreicht wird?

Entyvio darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Vedolizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an einer aktiven schweren Infektion wie TBC (Tuberkulose), Blutvergiftung, schwerem Durchfall und Erbrechen (Gastroenteritis) oder einer Infektion des Nervensystems leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor bei Ihnen Entyvio angewendet wird.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie dieses Arzneimittel das erste Mal erhalten, im Laufe der Behandlung, auch zwischen den Infusionen:

- Wenn Sie an verschwommenem Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppelbildern, Sprachstörungen, Schwäche in einem Arm oder einem Bein leiden, wenn sich Ihre Art zu gehen ändert, oder Sie Gleichgewichtsstörungen bekommen, oder Sie an anhaltender Taubheit, verringerter Sinnesempfindung oder einem Verlust der Sinneswahrnehmung, Gedächtnisverlust oder Verwirrung leiden. All diese Symptome können eine **schwere und potenziell tödlich verlaufende Erkrankung des Gehirns**, eine sogenannte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) sein.
- Wenn Sie eine **Infektion** haben oder denken, eine Infektion zu haben – die Anzeichen dafür umfassen Schüttelfrost, Zittern, anhaltenden Husten oder hohes Fieber. Einige Infektionen können schwer und möglicherweise sogar lebensbedrohlich verlaufen, wenn sie unbehandelt bleiben.
- Wenn Sie Anzeichen einer **allergischen Reaktion oder einer anderen Infusionsreaktion** wie pfeifende Atmung, Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen oder Schwindel bemerken. Diese können während oder nach der Infusion auftreten. Nähere Informationen über Infusionsreaktionen und allergische Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.
- Wenn Sie eine **Impfung** erhalten bzw. vor kurzem eine Impfung erhalten haben. Entyvio kann Ihre Reaktion auf Impfungen beeinflussen.
- Wenn Sie Krebs haben, informieren Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie dennoch mit Entyvio behandelt werden können.
- Wenn Sie sich nicht besser fühlen, da es bei Vedolizumab bis zu 14 Wochen dauern kann, bis es bei einigen Patienten mit sehr aktivem Morbus Crohn zu wirken beginnt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Entyvio bei Kindern oder Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird aufgrund fehlender Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Entyvio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

- Entyvio sollte nicht zusammen mit anderen Biologika, die das Immunsystem unterdrücken, verabreicht werden, da die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung nicht bekannt ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zuvor eines der folgenden Arzneimittel erhalten haben

- Natalizumab (ein Arzneimittel für Multiple Sklerose) oder
- Rituximab (ein Arzneimittel für bestimmte Arten von Krebs und rheumatoider Arthritis).

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihnen Entyvio gegeben werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Entyvio Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Die Auswirkungen von Entyvio auf Schwangere sind nicht bekannt. Deshalb wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Sie und Ihr Arzt sollten entscheiden, ob der für Sie erwartete Nutzen deutlich das potenzielle Risiko für Sie und Ihr Kind überwiegt.

Gebärfähigen Frauen wird empfohlen, während der Behandlung mit Entyvio nicht schwanger zu werden. Sie sollten daher während der Behandlung und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Entyvio geht in die Muttermilch über. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, welche Auswirkungen Entyvio auf das Neugeborene/Kind und die Milchproduktion hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Entyvio zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine kleine Anzahl von Patienten fühlte sich schwindlig, nachdem ihnen Entyvio verabreicht wurde. Wenn Sie sich schwindelig fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Entyvio anzuwenden?

Wie viel Entyvio wird Ihnen verabreicht

Die Behandlung mit Entyvio ist für Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Pouchitis gleich.

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Entyvio, das wie folgt verabreicht wird (siehe Tabelle unten):

Behandlungs- (Infusions-) Nummer	Zeitpunkt der Behandlung (Infusion)
Behandlung 1	0 Wochen
Behandlung 2	2 Wochen nach Behandlung 1
Behandlung 3	6 Wochen nach Behandlung 1
Weitere Behandlungen	Alle 8 Wochen

Ihr Arzt kann entscheiden, diesen Behandlungsplan zu ändern, je nachdem, wie gut Entyvio bei Ihnen wirkt.

- Die Infusion wird Ihnen von einem Arzt oder einer Pflegekraft über ca. 30 Minuten als Infusion in eine Armvene (intravenöse Infusion) verabreicht.
- Während der ersten zwei Infusionen und für ca. 2 Stunden nach Abschluss der Infusion wird Sie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal genau überwachen. Bei allen nachfolgenden Infusionen (nach den ersten beiden) werden Sie während der Infusion und für etwa 1 Stunde nach Abschluss der Infusion überwacht werden.

Wenn Sie Ihre Infusion von Entyvio vergessen oder verpasst haben

Wenn Sie einen Infusionstermin vergessen oder verpasst haben, müssen Sie sobald als möglich einen weiteren Termin vereinbaren.

Wenn Sie die Anwendung von Entyvio abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Entyvio nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Benachrichtigen Sie bitte **unverzüglich** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Allergische Reaktionen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) – Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Pfeifende Atmung (Giemen) oder Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz der Haut, Schwellung, Übelkeit, Schmerzen an der Infusionsstelle, Hautrötung.
- Infektionen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) – Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Schüttelfrost oder Kältezittern, hohes Fieber oder Ausschlag.

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Erkältung
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lungenentzündung
- Infektion des Dickdarms durch *Clostridium difficile*-Bakterien
- Fieber
- Infektion des Brustraums
- Müdigkeit
- Husten
- Grippe (*Influenza*)
- Rückenschmerzen
- Halsschmerzen
- Nebenhöhleninfektion
- Jucken/Juckreiz
- Hautausschlag und Rötung
- Gliederschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Halsentzündung
- Magenverstimmung
- Infektionen im Analbereich
- Anale Reizungen
- Harter Stuhl

- Magenblähungen
- Blähungen
- Bluthochdruck
- Prickel- oder Kribbelgefühle
- Sodbrennen
- Hämorrhoiden
- Verstopfte Nase
- Ekzem
- Nächtliches Schwitzen
- Akne (Pickel)
- Rektale Blutungen
- Brustkorbbeschwerden
- Gürtelrose (Herpes zoster)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Rötung und Reizung der Haarfollikel
- Mund- und Rachensoor
- Vaginale Infektion
- Verschwommenes Sehen (Verlust der Sehschärfe)

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 000 Behandelten auftreten):

- Plötzlich auftretende schwere allergische Reaktion, die Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung, schnellen Herzschlag, Schwitzen, Blutdruckabfall, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Kollaps verursachen kann (Anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Lungenerkrankung, die Kurzatmigkeit verursacht (interstitielle Lungenerkrankung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Etikett nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entyvio wird von einem Arzt oder einer Pflegekraft verabreicht. Patienten sollten Entyvio nicht lagern oder handhaben müssen.

Entyvio ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen: Sofort verwenden. Wenn dies nicht möglich ist, kann die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche bis zu 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C gelagert werden. Die verdünnte Lösung in Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken kann bis zu

12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) oder bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur und danach bis zu einer Gesamtlagerungsdauer von 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert werden. 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 während der verbleibenden Zeit bis zum Ablauf der 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden. Jegliche Zeit in der Durchstechflasche muss von der Zeit, die die Lösung im Infusionsbeutel aufbewahrt werden darf, abgezogen werden.

Nicht einfrieren.

Das Arzneimittel darf nicht verabreicht werden, wenn die Lösung Partikel enthält oder sich verfärbt (die Lösung sollte klar oder schillernd, farblos bis hellgelb sein).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Entyvio enthält

- Der Wirkstoff ist: Vedolizumab. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochloridmonohydrat, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose und Polysorbat 80.

Wie Entyvio aussieht und Inhalt der Packung

- Entyvio ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver zu Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einer Kunststoffkappe.
- Jede Packung Entyvio enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller:

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:

Weitere Informationsquellen

Diese Packungsbeilage ist auch in Formaten für blinde und sehbehinderte Patienten erhältlich, die bei dem entsprechenden örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers angefordert werden können.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

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

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 – 25G-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.

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

	Lagerbedingungen	
	Kühlschrank (2 °C – 8 °C)	20 °C – 25 °C
Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche	8 Stunden	Nicht aufbewahren ¹
Verdünte Lösung in 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.

Nicht einfrieren. Verbliebene Restmengen der rekonstituierten Lösung bzw. der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

Jede Durchstechflasche darf nur einmal verwendet werden.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Vedolizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Entyvio beachten?
3. Wie ist Entyvio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?

Was ist Entyvio?

Entyvio enthält den Wirkstoff Vedolizumab. Vedolizumab gehört zu einer Gruppe von biologischen Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper (MAK) bezeichnet werden.

Wie wirkt Entyvio?

Entyvio wirkt, indem es ein Protein auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen blockiert, die bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn die Entzündung verursachen. Dadurch wird das Ausmaß der Entzündung verringert.

Wofür wird Entyvio angewendet?

Entyvio eignet sich bei Erwachsenen zur Behandlung der Anzeichen und Symptome von:

- Mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.
- Mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Dickdarms verursacht. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Verdauungssystems verursacht. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Entyvio beachten?

Entyvio darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Vedolizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an einer aktiven schweren Infektion wie TBC (Tuberkulose), Blutvergiftung, schwerem Durchfall und Erbrechen (Gastroenteritis) oder Infektion des Nervensystems leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Entyvio anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie dieses Arzneimittel das erste Mal anwenden, im Laufe der Behandlung, auch zwischen den Anwendungen:

- Wenn Sie an verschwommenem Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppelbildern, Sprachstörungen, Schwäche in einem Arm oder einem Bein leiden, wenn sich Ihre Art zu gehen ändert, oder Sie Gleichgewichtsstörungen bekommen, oder Sie an anhaltender Taubheit, verringerter Sinnesempfindung oder einem Verlust der Sinneswahrnehmung, Gedächtnisverlust oder Verwirrung leiden. All diese Symptome können eine **schwere und potenziell tödlich verlaufende Erkrankung des Gehirns**, eine sogenannte progressive multifokale Leukenzephalopathie (**PML**) sein.
- Wenn Sie eine **Infektion** haben oder denken, eine Infektion zu haben – die Anzeichen dafür umfassen Schüttelfrost, Zittern, anhaltenden Husten oder hohes Fieber. Einige Infektionen können schwer und möglicherweise sogar lebensbedrohlich verlaufen, wenn sie unbehandelt bleiben.
- Wenn Sie Anzeichen einer **allergischen Reaktion** wie pfeifende Atmung, Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen oder Schwindel bemerken. Nähere Informationen über allergische Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.
- Wenn Sie eine **Impfung** erhalten bzw. vor kurzem eine Impfung erhalten haben. Entyvio kann Ihre Reaktion auf Impfungen beeinflussen.
- Wenn Sie Krebs haben, informieren Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie dennoch mit Entyvio behandelt werden können.
- Wenn Sie sich nicht besser fühlen, da es bei Vedolizumab bis zu 14 Wochen dauern kann, bis es bei einigen Patienten mit sehr aktivem Morbus Crohn zu wirken beginnt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Entyvio bei Kindern oder Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird aufgrund fehlender Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Entyvio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Entyvio sollte nicht zusammen mit anderen Biologika, die das Immunsystem unterdrücken, verabreicht werden, da die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung nicht bekannt ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zuvor eines der folgenden Arzneimittel erhalten haben:

- Natalizumab (ein Arzneimittel für Multiple Sklerose) oder

- Rituximab (ein Arzneimittel für bestimmte Arten von Krebs und rheumatoide Arthritis). Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihnen Entyvio gegeben werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Entyvio Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Die Auswirkungen von Entyvio auf Schwangere sind nicht bekannt. Deshalb wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Sie und Ihr Arzt sollten entscheiden, ob der für Sie erwartete Nutzen deutlich das potenzielle Risiko für Sie und Ihr Kind überwiegt.

Gebärfähigen Frauen wird empfohlen, während der Behandlung mit Entyvio nicht schwanger zu werden. Sie sollten daher während der Behandlung und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Entyvio geht in die Muttermilch über. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, welche Auswirkungen Entyvio auf das Neugeborene/Kind und die Milchproduktion hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Entyvio zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine kleine Anzahl von Patienten fühlte sich schwindlig, nachdem ihnen Entyvio verabreicht wurde. Wenn Sie sich schwindelig fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Entyvio 108 mg Injektionslösung enthält Natrium

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

3. Wie ist Entyvio anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie oder Ihre Pflegeperson erhalten eine Einweisung über die Anwendung von Entyvio als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion).

Wie viel Entyvio erhalten Sie?

Die Behandlung mit Entyvio ist für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gleich.

Die empfohlene Dosis beträgt 108 mg Entyvio verabreicht als subkutane Injektion einmal alle 2 Wochen.

- Zu Beginn der Behandlung verabreicht der Arzt die Anfangsdosen Entyvio über einen Tropf in eine Armvene (intravenöse Infusion) über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten.
- Nach mindestens 2 intravenösen Infusionen können Sie Entyvio durch eine subkutane Injektion erhalten. Die erste subkutane Injektion wird zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Infusion und danach alle 2 Wochen gegeben.

Entyvio injizieren

Die subkutanen Injektionen können von Ihnen selbst oder von einer Pflegeperson nach einer Einweisung in die Anwendung vorgenommen werden. Anweisungen finden Sie am Ende der Packungsbeilage.

Wenn Sie die Anwendung von Entyvio vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen oder ausgelassen haben, injizieren Sie die nächste Dosis so schnell wie möglich und danach alle 2 Wochen.

Wenn Sie die Anwendung von Entyvio abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Entyvio nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Benachrichtigen Sie bitte **unverzüglich** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Allergische Reaktionen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Pfeifende Atmung oder Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz der Haut, Schwellung, Übelkeit, Hautrötung.
- Infektionen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Schüttelfrost oder Kältezittern, hohes Fieber oder Ausschlag.

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Erkältung
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lungenentzündung
- Infektion des Dickdarms durch *Clostridium difficile*-Bakterien
- Fieber
- Infektion des Brustraums
- Müdigkeit
- Husten
- Grippe (*Influenza*)
- Rückenschmerzen
- Halsschmerzen
- Nebenhöhleninfektion
- Jucken/Juckreiz
- Hautausschlag und Rötung
- Gliederschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche

- Halsentzündung
- Magenverstimmung
- Infektionen im Analbereich
- Anale Reizungen
- Harter Stuhl
- Magenblähungen
- Blähungen
- Bluthochdruck
- Prickel- oder Kribbelgefühle
- Sodbrennen
- Hämorrhoiden
- Verstopfte Nase
- Ekzem
- Nächtliches Schwitzen
- Akne (Pickel)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Gürtelrose (Herpes zoster)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Rötung und Reizung der Haarfollikel
- Mund- und Rachensoor
- Vaginale Infektion
- Verschwommenes Sehen (Verlust der Sehschärfe)

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Plötzlich auftretende schwere allergische Reaktion, die Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung, schnellen Herzschlag, Schwitzen, Blutdruckabfall, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Kollaps verursachen kann (Anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Lungenerkrankung, die Kurzatmigkeit verursacht (interstitielle Lungenerkrankung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Etikett nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Entyvio ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Fertigspritze(n) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann eine Fertigspritze lichtgeschützt bis zu 7 Tage außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie länger als 7 Tage nicht im Kühlschrank aufbewahrt wurde.
- Nicht einfrieren. Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

- Das Arzneimittel darf nicht verabreicht werden, wenn die Lösung Partikel enthält oder sich verfärbt (die Lösung sollte farblos bis hellgelb sein).
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Entyvio enthält

- Der Wirkstoff ist: Vedolizumab. Jede Fertigspritze enthält 108 mg Vedolizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidinhydrochloridmonohydrat, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Entyvio aussieht und Inhalt der Packung

- Entyvio ist eine farblose bis gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze aus Glas mit einer Sicherheitsvorrichtung, die nach Abschluss der Injektion eine Schutzvorrichtung über der Nadel ausfährt und verriegelt. Die Spritze hat eine von einer Kunststoffhülle eingefasste Nadelschutzkappe aus Gummi und einen Gummistopfen.
- Entyvio ist in einem Karton mit 1 oder 2 Fertigspritzen und in Bündelpackungen mit 6 Fertigspritzen (6 x 1) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:

Weitere Informationsquellen

Diese Packungsbeilage ist auch in Formaten für blinde und sehbehinderte Patienten erhältlich, die bei dem entsprechenden örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers angefordert werden können.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

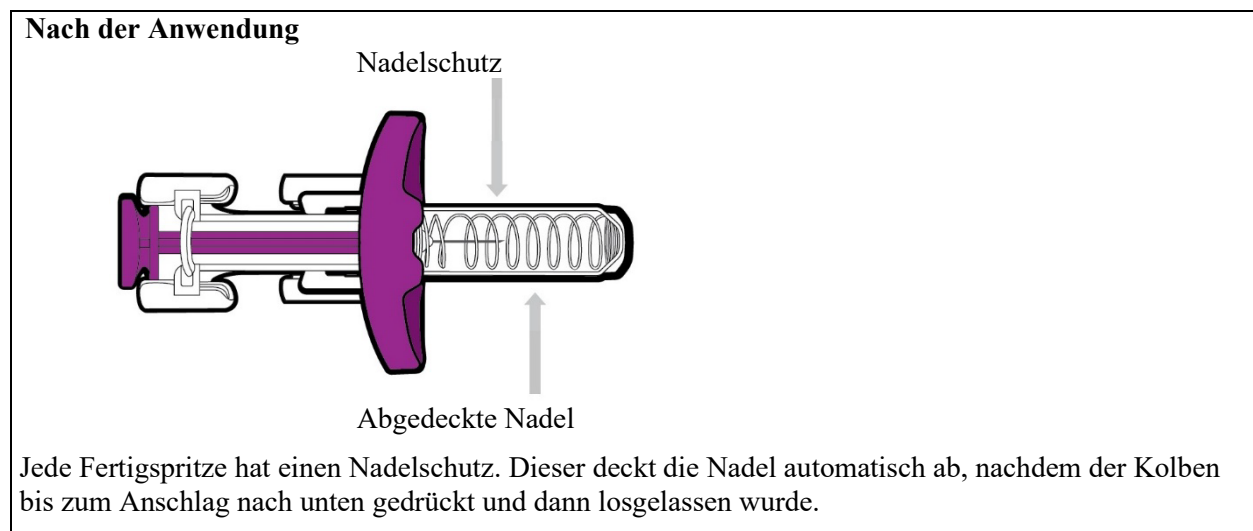
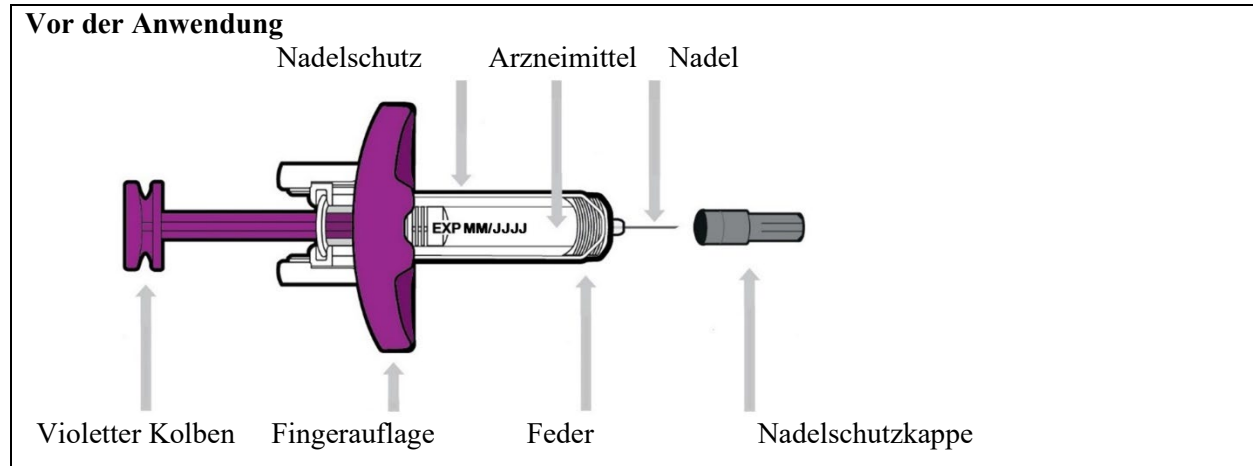
Rückverfolgbarkeit

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

Gebrauchsanweisung:

Lesen und befolgen Sie diese Anweisungen, bevor Sie sich das Arzneimittel injizieren. Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker sollte Ihnen vor der ersten Verwendung der Entyvio-Fertigspritze zeigen, wie sie zu verwenden ist.

Ihre Entyvio Einzeldosis-Fertigspritze



1) Legen Sie alles, was Sie für die Injektion benötigen, auf eine saubere, ebene Oberfläche

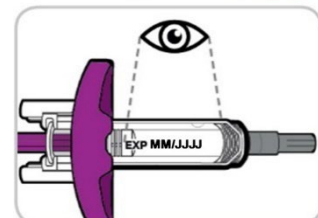
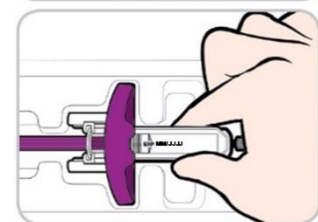
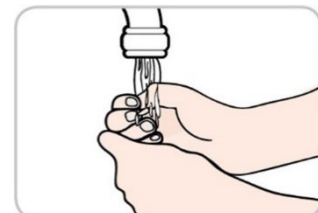
- Nehmen Sie den Karton mit einer/mehreren Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank.
 - Wenn Sie den Karton zum ersten Mal öffnen, vergewissern Sie sich, dass dieser ordnungsgemäß verschlossen ist. **Verwenden Sie** die Fertigspritze(n) **nicht**, wenn eines der Siegel auf dem Karton gebrochen ist oder fehlt.
 - Überprüfen Sie das Verfalldatum (Verw. bis) auf dem Karton. **Verwenden Sie** die Fertigspritze **nicht**, wenn das Verfalldatum auf dem Karton überschritten ist.
 - Nehmen Sie eine Fertigspritze aus dem Karton. Bewahren Sie alle verbleibenden Fertigspritzen im Karton im Kühlschrank auf.
- Warten Sie **30 Minuten**, damit die Fertigspritze Raumtemperatur annehmen kann, bevor Sie sie verwenden.
 - Wärmen Sie die Fertigspritze **nicht** auf eine andere Art und Weise auf.
 - Setzen Sie sie **keinem** direkten Sonnenlicht aus.
 - Nehmen Sie die Fertigspritze **erst** dann aus der Blisterverpackung, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- Außerdem benötigen Sie:
 - Alkoholtupfer
 - Wattebausch oder Mull
 - Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände

Warten Sie 30 Minuten



2) Öffnen und überprüfen Sie die Fertigspritze

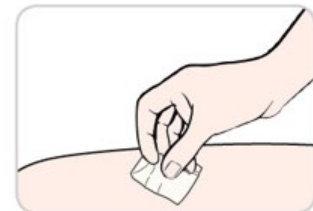
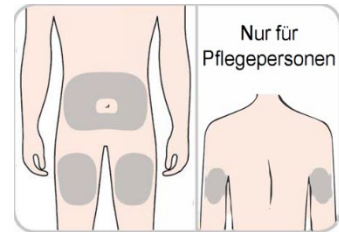
- Waschen Sie sich die Hände.
- Ziehen Sie das Papier von der Blisterverpackung ab und entnehmen Sie die Fertigspritze.
 - Berühren Sie den violetten Kolben **nicht** und heben Sie die Spritze **nicht** damit an.
 - Ziehen Sie die Schutzkappe der Nadel **erst dann** ab, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- Überprüfen Sie die Fertigspritze auf Beschädigungen.
 - **Verwenden Sie** die Fertigspritze **nicht**, wenn ein Teil davon beschädigt ist.
- Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Fertigspritze.
 - **Verwenden Sie** die Fertigspritze **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Kontrollieren Sie das Arzneimittel. Es sollte farblos bis gelb sein.
 - **Verwenden Sie** die Fertigspritze **nicht**, wenn das Arzneimittel trüb ist oder wenn Sie darin Partikel (Flocken oder Teilchen) sehen.



- Sie sehen möglicherweise Luftblasen in der Fertigspritze. Das ist normal.
 - Versuchen Sie **nicht**, die Luftblasen aus der Fertigspritze zu entfernen.
 - **Nicht** schütteln

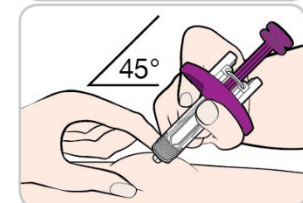
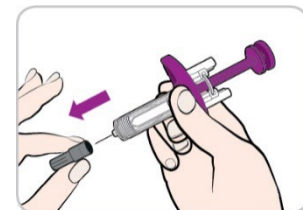
3) Bereiten Sie die Injektionsstelle vor

- **Wählen Sie** eine der folgenden **Injektionsstellen** direkt auf Ihrer nackten Haut aus.
 - Vorderseite der Oberschenkel oder
 - Bauch, mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel.
 - Rückseite des Oberarms (nur wenn eine Pflegeperson die Injektion verabreicht).
- Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Injektionsstelle oder einen anderen Bereich derselben Injektionsstelle.
 - **Injizieren Sie nicht** in Leberflecken (Muttermale), Narbengewebe, blaue Flecken oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, verhärtet, gerötet oder verletzt ist.
- Wischen Sie den vorgesehenen Bereich mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie Ihre Haut trocknen.
 - **Berühren Sie** diesen Bereich danach **nicht** mehr, bis Sie sich die Injektion verabreichen.



4) Injizieren Sie Entyvio

- Ziehen Sie die Schutzkappe gerade von der Nadel ab.
 - **Berühren Sie** den violetten Kolben **nicht** und ziehen Sie ihn nicht zurück.
 - An der Nadelspitze kann ein Flüssigkeitstropfen zu sehen sein. Das ist normal.
 - **Berühren Sie** die Nadel **nicht** und setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf.
 - **Verwenden Sie** die Fertigspritze **nicht** mehr, wenn sie heruntergefallen ist.
 - **Verwenden Sie** keine Fertigspritze mit einer verbogenen oder gebrochenen Nadel.
- Werfen Sie die Kappe weg.
- Halten Sie die Fertigspritze mit einer Hand und drücken Sie mit der anderen Hand die Haut um die Injektionsstelle herum zusammen.
 - Halten Sie die Hautfalte, bis die Injektion abgeschlossen ist.
- Führen Sie die Nadel etwa in einem **45 °-Winkel** in die Hautfalte ein.
- **Drücken Sie den Kolben bis zum Anschlag nach unten**, um das gesamte Arzneimittel zu injizieren.
 - Halten Sie den Druck auf den Kolben aufrecht und ziehen Sie die Nadel aus der Haut.



- **Nehmen Sie den Daumen vom Kolben**, damit der Nadelschutz die Nadel bedecken kann.
- An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Falls dies der Fall ist, können Sie einen Wattebausch oder Mull auf die Injektionsstelle drücken.



5) Werfen Sie gebrauchtes Material weg

- Werfen Sie die gebrauchte Fertigspritze unmittelbar nach dem Gebrauch in einen stichfesten Sicherheitsbehälter, wie beispielsweise einen speziellen Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände.
 - Der Entsorgungsbehälter ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.
- Das restliche Material kann im Hausmüll entsorgt werden.



Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Entyvio 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Vedolizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Entyvio beachten?
3. Wie ist Entyvio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Entyvio und wofür wird es angewendet?

Was ist Entyvio?

Entyvio enthält den Wirkstoff Vedolizumab. Vedolizumab gehört zu einer Gruppe von biologischen Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper (MAK) bezeichnet werden.

Wie wirkt Entyvio?

Entyvio wirkt, indem es ein Protein auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen blockiert, die bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn die Entzündung verursachen. Dadurch wird das Ausmaß der Entzündung verringert.

Wofür wird Entyvio angewendet?

Entyvio eignet sich bei Erwachsenen zur Behandlung der Anzeichen und Symptome von:

- Mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa.
- Mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Dickdarms verursacht. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Erkrankung, die eine Entzündung des Verdauungssystems verursacht. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Arzneimitteln behandelt. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, kann Ihr Arzt Ihnen Entyvio verabreichen, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Entyvio beachten?

Entyvio darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Vedolizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an einer aktiven schweren Infektion wie TBC (Tuberkulose), Blutvergiftung, schwerem Durchfall und Erbrechen (Gastroenteritis) oder einer Infektion des Nervensystems leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Entyvio anwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie dieses Arzneimittel das erste Mal anwenden, im Laufe der Behandlung, auch zwischen den Anwendungen:

- Wenn Sie an verschwommenem Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppelbildern, Sprachstörungen, Schwäche in einem Arm oder einem Bein leiden, wenn sich Ihre Art zu gehen ändert, oder Sie Gleichgewichtsstörungen bekommen, oder Sie an anhaltender Taubheit, verringerter Sinnesempfindung oder einem Verlust der Sinneswahrnehmung, Gedächtnisverlust oder Verwirrung leiden. All diese Symptome können eine **schwere und potenziell tödlich verlaufende Erkrankung des Gehirns**, eine sogenannte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) sein.
- Wenn Sie eine **Infektion** haben oder denken, eine Infektion zu haben – die Anzeichen dafür umfassen Schüttelfrost, Zittern, anhaltenden Husten oder hohes Fieber. Einige Infektionen können schwer und möglicherweise sogar lebensbedrohlich verlaufen, wenn sie unbehandelt bleiben.
- Wenn Sie Anzeichen einer **allergischen Reaktion** wie pfeifende Atmung, Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen oder Schwindel bemerken. Nähere Informationen über allergische Reaktionen finden Sie in Abschnitt 4.
- Wenn Sie eine **Impfung** erhalten bzw. vor kurzem eine Impfung erhalten haben. Entyvio kann Ihre Reaktion auf Impfungen beeinflussen.
- Wenn Sie Krebs haben, informieren Sie Ihren Arzt. Ihr Arzt muss dann entscheiden, ob Sie dennoch mit Entyvio behandelt werden können.
- Wenn Sie sich nicht besser fühlen, da es bei Vedolizumab bis zu 14 Wochen dauern kann, bis es bei einigen Patienten mit sehr aktivem Morbus Crohn zu wirken beginnt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Entyvio bei Kindern oder Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird aufgrund fehlender Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung von Entyvio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- Entyvio sollte nicht zusammen mit anderen Biologika, die das Immunsystem unterdrücken, verabreicht werden, da die Auswirkung einer gleichzeitigen Verabreichung nicht bekannt ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zuvor eines der folgenden Arzneimittel erhalten haben:

- Natalizumab (ein Arzneimittel für Multiple Sklerose) oder
- Rituximab (ein Arzneimittel für bestimmte Arten von Krebs und rheumatoider Arthritis).

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihnen Entyvio gegeben werden kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Entyvio Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Die Auswirkungen von Entyvio auf Schwangere sind nicht bekannt. Deshalb wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Sie und Ihr Arzt sollten entscheiden, ob der für Sie erwartete Nutzen deutlich das potenzielle Risiko für Sie und Ihr Kind überwiegt.

Gebärfähigen Frauen wird empfohlen, während der Behandlung mit Entyvio nicht schwanger zu werden. Sie sollten daher während der Behandlung und für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Behandlung eine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Entyvio geht in die Muttermilch über. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, welche Auswirkungen Entyvio auf das Neugeborene/Kind und die Milchproduktion hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Entyvio zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine kleine Anzahl von Patienten fühlte sich schwindlig, nachdem ihnen Entyvio verabreicht wurde. Wenn Sie sich schwindelig fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Entyvio 108 mg Injektionslösung enthält Natrium

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

3. Wie ist Entyvio anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie oder Ihre Pflegeperson erhalten eine Einweisung über die Anwendung von Entyvio als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion).

Wie viel Entyvio erhalten Sie?

Die Behandlung mit Entyvio ist für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn gleich.

Die empfohlene Dosis beträgt 108 mg Entyvio durch subkutane Injektion einmal alle 2 Wochen:

- Zu Beginn der Behandlung verabreicht der Arzt die Anfangsdosen Entyvio über einen Tropf in eine Armvene (intravenöse Infusion) über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten.
- Nach mindestens 2 intravenösen Infusionen können Sie Entyvio durch eine subkutane Injektion erhalten. Die erste subkutane Injektion wird zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Infusion und danach alle 2 Wochen gegeben.

Entyvio injizieren

Die subkutanen Injektionen können von Ihnen selbst oder von einer Pflegeperson nach einer Einweisung in der Anwendung vorgenommen werden. Genaue Anweisungen finden Sie am Ende der Packungsbeilage.

Wenn Sie die Anwendung von Entyvio vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen oder ausgelassen haben, injizieren Sie die nächste Dosis so schnell wie möglich und dann alle 2 Wochen

Wenn Sie die Anwendung von Entyvio abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Entyvio nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Benachrichtigen Sie bitte **unverzüglich** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Allergische Reaktionen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Pfeifende Atmung oder Atembeschwerden, Nesselsucht, Juckreiz der Haut, Schwellung, Übelkeit, Hautrötung.
- Infektionen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Die Anzeichen können Folgendes umfassen: Schüttelfrost oder Kältezittern, hohes Fieber oder Ausschlag.

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Erkältung
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Lungenentzündung
- Infektion des Dickdarms durch *Clostridium difficile*-Bakterien
- Fieber
- Infektion des Brustraums
- Müdigkeit
- Husten
- Grippe (*Influenza*)
- Rückenschmerzen
- Halsschmerzen
- Nebenhöhleninfektion
- Jucken/Juckreiz
- Hautausschlag und Rötung
- Gliederschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche
- Halsentzündung

- Magenverstimmung
- Infektionen im Analbereich
- Anale Reizungen
- Harter Stuhl
- Magenblähungen
- Blähungen
- Bluthochdruck
- Prickel- oder Kribbelgefühle
- Sodbrennen
- Hämorrhoiden
- Verstopfte Nase
- Ekzem
- Nächtliches Schwitzen
- Akne (Pickel)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Juckreiz)
- Gürtelrose (Herpes zoster)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Rötung und Reizung der Haarfollikel
- Mund- und Rachensoor
- Vaginale Infektion
- Verschwommenes Sehen (Verlust der Sehschärfe)

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten auftreten):

- Plötzlich auftretende schwere allergische Reaktion, die Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung, schnellen Herzschlag, Schwitzen, Blutdruckabfall, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Kollaps verursachen kann (Anaphylaktische Reaktion und anaphylaktischer Schock)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Lungenerkrankung, die Kurzatmigkeit verursacht (interstitielle Lungenerkrankung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Entyvio aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton bzw. dem Etikett nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Entyvio ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Den/die Fertigpen(s) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Bei Bedarf kann ein Fertigpen bis zu 7 Tage lichtgeschützt außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Verwenden Sie ihn nicht, wenn er länger als 7 Tage nicht im Kühlschrank aufbewahrt wurde.
- Nicht einfrieren. Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.
- Das Arzneimittel darf nicht verabreicht werden, wenn die Lösung Partikel enthält oder sich verfärbt (sollte farblos bis gelb sein).
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Entyvio enthält

- Der **Wirkstoff** ist: Vedolizumab. Jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidinhydrochloridmonohydrat, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Entyvio aussieht und Inhalt der Packung

- Entyvio ist eine farblose bis gelbe Injektionslösung in einem Fertigpen aus Glas, der mit einem automatischen Nadelschutz ausgestattet ist, der über der Nadel ausfährt und diese verriegelt, sobald der Pen von der Injektionsstelle entfernt wird.
- Entyvio ist in Kartons mit 1 oder 2 Fertigpens und in Bündelpackungen mit 6 Fertigpens (6 x 1) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im:

Weitere Informationsquellen

Diese Packungsbeilage ist auch in Formaten für blinde und sehbehinderte Patienten erhältlich, die bei dem entsprechenden örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers angefordert werden können.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

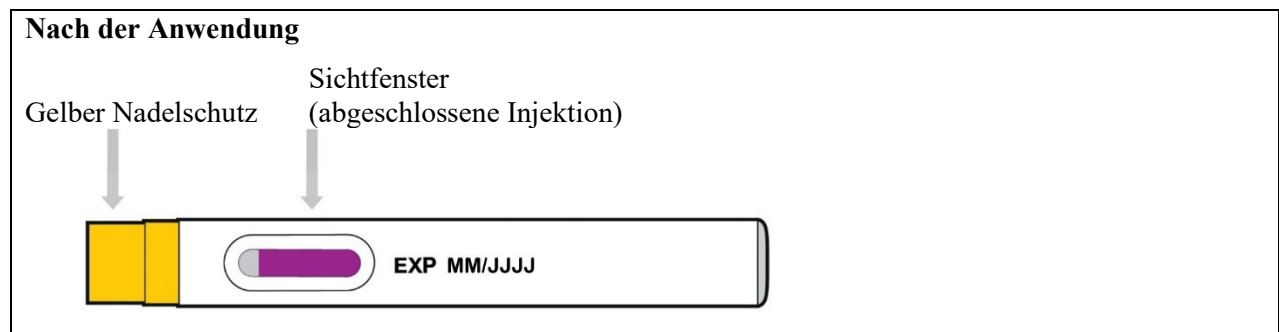
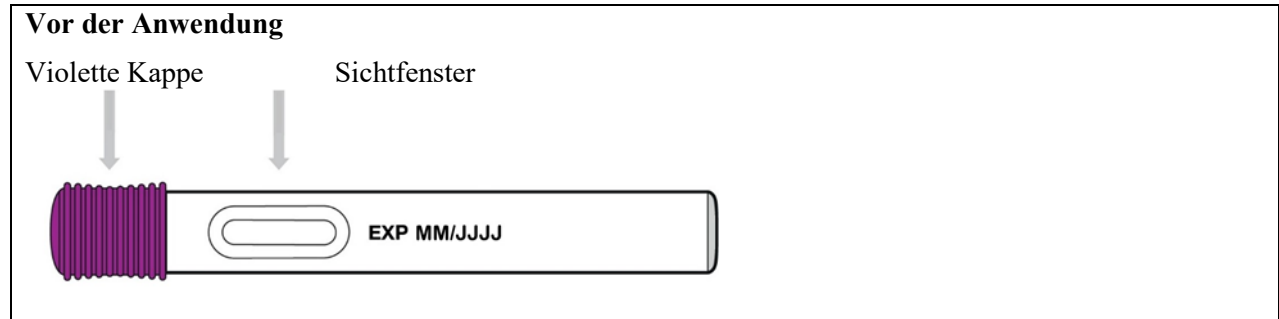
Rückverfolgbarkeit

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

Gebrauchsanweisung:

Lesen und befolgen Sie diese Anweisungen, bevor Sie sich das Arzneimittel injizieren. Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker sollte Ihnen vor der ersten Verwendung des Entyvio-Fertigpens zeigen, wie er zu verwenden ist.

Ihr Entyvio Einzeldosis-Fertipen



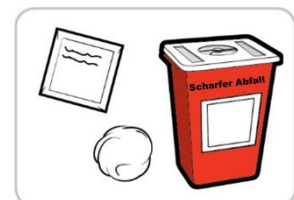
1) Legen Sie alles, was Sie für die Injektion benötigen, auf eine saubere, ebene Oberfläche

- Nehmen Sie den Karton mit einem Fertigpen aus dem Kühlschrank.
 - Wenn Sie den Karton zum ersten Mal öffnen, vergewissern Sie sich, dass dieser ordnungsgemäß verschlossen ist. **Verwenden Sie** den Fertigpen **nicht**, wenn eines der Siegel auf dem Karton gebrochen ist oder fehlt.
 - Überprüfen Sie das Verfallsdatum (Verw. bis) auf dem Karton. **Verwenden Sie** den/die Fertigpen(s) **nicht**, wenn das Verfallsdatum auf dem Karton überschritten ist.
 - Nehmen Sie einen Fertigpen aus dem Karton. Bewahren Sie alle verbleibenden Fertigpens im Karton im Kühlschrank auf.

- Warten Sie 30 Minuten, damit der Fertigpen Raumtemperatur annehmen kann, bevor Sie ihn verwenden.
 - Wärmen Sie den Fertigpen nicht auf andere Art und Weise auf.
 - Setzen Sie ihn **keinem** direkten Sonnenlicht aus.
 - Nehmen Sie den Fertigpen **erst** dann aus der Blisterverpackung, wenn Sie zur Injektion bereit sind.

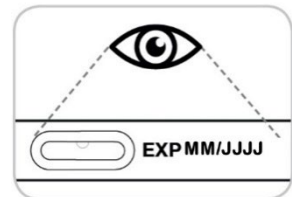
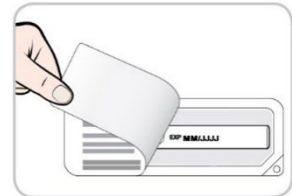
- Außerdem benötigen Sie:
 - Alkoholtupfer
 - Wattebausch oder Mull
 - Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände

Warten Sie 30 Minuten



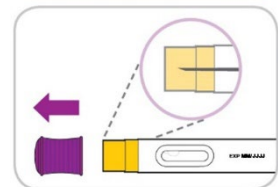
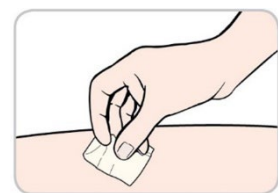
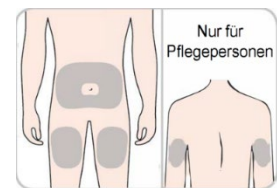
2) Öffnen und überprüfen Sie den Fertigpen

- Waschen Sie sich die Hände.
- Ziehen Sie das Papier von der Blisterverpackung ab und entnehmen Sie den Fertigpen.
- Überprüfen Sie den Fertigpen auf Beschädigungen.
 - **Verwenden Sie** den Fertigpen **nicht**, wenn ein Teil davon beschädigt ist.
- Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des Fertigpens.
 - **Verwenden Sie** den Fertigpen **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
 - Kontrollieren Sie das Arzneimittel. Es sollte farblos bis gelb sein.
 - **Verwenden Sie** den Fertigpen **nicht**, wenn die Flüssigkeit trüb ist oder wenn Sie darin Partikel (Flocken oder Teilchen) sehen.
- Sie sehen möglicherweise Luftblasen im Fertigpen. Das ist normal.
 - **Nicht** schütteln



3) Bereiten Sie die Injektionsstelle vor

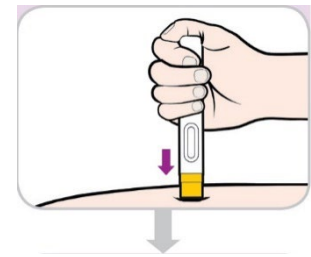
- **Wählen Sie** eine der folgenden **Injektionsstellen** direkt auf Ihrer nackten Haut aus.
 - Vorderseite der Oberschenkel oder
 - Bauch, mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Bauchnabel.
 - Rückseite des Oberarms (nur wenn eine Pflegeperson die Injektion verabreicht).
- Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Injektionsstelle oder einen anderen Bereich derselben Injektionsstelle.
 - **Injizieren Sie nicht in** Leberflecken (Muttermale), Narbengewebe, blaue Flecken oder Stellen, an denen die Haut empfindlich, verhärtet, gerötet oder verletzt ist.
- Wischen Sie den vorgesehenen Bereich mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie Ihre Haut trocknen.
 - **Berühren Sie** diesen Bereich danach **nicht** mehr, bis Sie sich die Injektion verabreichen.
- Ziehen Sie die violettfarbene Nadelschutzkappe gerade ab und werfen Sie sie weg.
 - Legen Sie **nicht** den Daumen, die Finger oder die Hand auf den gelben Nadelschutz und drücken Sie **nicht** darauf.
 - Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf den Fertigpen auf.
 - Verwenden Sie den Fertigpen **nicht** mehr, wenn er heruntergefallen ist.



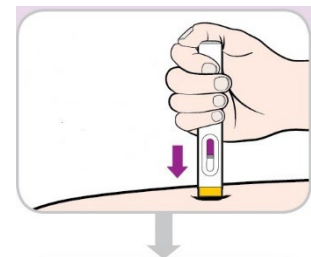
4) Injizieren Sie Entyvio

- Halten Sie den Fertigpen so, dass Sie das Sichtfenster sehen können.
- Positionieren Sie den Fertigpen in einem **Winkel von 90°** zur Injektionsstelle.
 - Achten Sie darauf, dass das **gelbe Ende zur Injektionsstelle hinzeigt**.
 - Drücken Sie den Fertigpen **nicht** nach unten, bis Sie zur Injektion bereit sind.
- **Drücken Sie den Fertigpen bis zum Anschlag nach unten**, um mit der Injektion zu beginnen.
- **Halten Sie den Fertigpen fest gegen die Injektionsstelle und zählen Sie bis 10**, während Sie mit konstantem Druck nach unten drücken. Dadurch kann das gesamte Arzneimittel gespritzt werden.
 - Sie können 2 Klicks hören, einen am Anfang und einen am Ende der Injektion.
- **Vergewissern Sie sich, dass im Sichtfenster ein violetter Bereich zu sehen ist**, bevor Sie aufhören, Druck auszuüben.
 - Sie sehen auch einen kleinen grauen Bereich im Fenster. Das ist normal.
- Jetzt können Sie den Fertigpen von der Injektionsstelle nehmen.
 - Der gelbe Nadelschutz bewegt sich nach unten und verriegelt sich über der Nadel.
 - Wenn sich das Sichtfenster nicht vollständig gefüllt hat, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker. Sie haben vielleicht nicht Ihre vollständige Dosis erhalten.
- An der Injektionsstelle könnte etwas Blut austreten. Falls das der Fall ist, können Sie einen Wattebausch oder Mull auf die Injektionsstelle drücken.

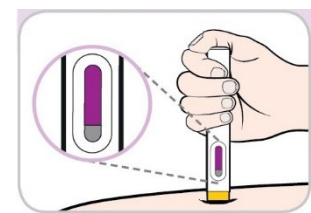
DRÜCKEN



HALTEN (Bis 10 zählen)



BESTÄTIGEN



5) Werfen Sie gebrauchtes Material weg

- Werfen Sie den gebrauchten Fertigpen unmittelbar nach dem Gebrauch in einen stichfesten Sicherheitsbehälter wie beispielsweise einen Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände.
 - Der Entsorgungsbehälter ist gemäß den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen
- Das restliche Material kann im Hausmüll entsorgt werden.

