

## **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, ein humanisierter monoklonaler IgG<sub>1</sub>-Antikörper, durch rekombinante DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert, bindet an das humane  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener lyophilisierter Kuchen oder Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Colitis ulcerosa

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

#### Morbus Crohn

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Dosierung

##### Colitis ulcerosa

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

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 Entyvio alle vier Wochen.

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

#### *Erneute Behandlung*

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

#### Morbus Crohn

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

Patienten mit Morbus Crohn, die nicht angesprochen haben, profitieren möglicherweise von einer Dosis Entyvio in Woche 10 (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die ansprechen, sollte die Therapie ab Woche 14 alle acht 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 Entyvio alle vier Wochen.

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

#### *Erneute Behandlung*

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

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

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

Für 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**

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

### Infusionsbedingte Reaktionen

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

Wenn eine schwere IR, anaphylaktische Reaktion oder andere schwere Reaktion auftritt, muss die Verabreichung von Entyvio 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 Entyvio nicht eingeleitet werden, bis die Infektionen unter Kontrolle sind, und die Ärzte sollten in Betracht ziehen, die Behandlung bei solchen Patienten abzusetzen, bei denen sich während der Langzeitbehandlung mit Entyvio eine schwere Infektion entwickelt. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Vedolizumab bei Patienten mit einer kontrollierten chronischen schweren Infektion oder einer Vorgeschichte von wiederkehrenden schweren Infektionen in Betracht gezogen wird. Die Patienten sollten vor, während und nach der Behandlung engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Entyvio ist bei Patienten mit aktiver Tuberkulose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Beginn der Behandlung mit Vedolizumab müssen die Patienten nach den lokalen Richtlinien auf Tuberkulose untersucht werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss eine geeignete Behandlung mit Tuberkulostatika unter Einhaltung der lokalen Richtlinien eingeleitet werden, bevor eine Behandlung mit Vedolizumab begonnen wird. Bei Patienten, bei denen unter einer Vedolizumab-Therapie eine Tuberkulose diagnostiziert wird, muss die Vedolizumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Tuberkulose-Infektion abgeklungen ist.

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

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

## Krebserkrankungen

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

## Vorangegangene und gleichzeitige Behandlung mit Biologika

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

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

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

## Lebendimpfstoffe und orale Impfstoffe

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

## Die Induktion einer Remission bei Morbus Crohn

Die Induktion der Remission bei Morbus Crohn kann bei einigen Patienten bis zu 14 Wochen dauern. Die Gründe hierfür sind nicht vollständig bekannt, und hängen möglicherweise mit dem Wirkmechanismus zusammen. Dies sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit schwerer aktiver Erkrankung, die zuvor nicht mit TNF $\alpha$ -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. Die Wirkung von Vedolizumab auf die Pharmakokinetik von häufig gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

## Impfungen

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

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

## Schwangerschaft

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

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

Als Vorsichtsmaßnahme soll möglichst eine Anwendung von Entyvio 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. Es ist nicht bekannt, ob Vedolizumab Auswirkungen auf Säuglinge hat. Beim Einsatz von Vedolizumab sind sowohl der Nutzen der Therapie für die stillende Mutter als auch das potentielle 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**

Entyvio hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza und Sinusitis), Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Müdigkeit, Husten, Arthralgie.

Infusionsreaktionen (mit Symptomen wie Dyspnoe, Bronchospasmus, Urtikaria, Hitzewallungen, Hautausschlag 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 ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1. Nebenwirkungen</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung(en)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Bronchitis, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege, Grippe, Sinusitis, Pharyngitis
	Gelegentlich	Infektion der Atemwege, Vulvovaginalkandidose, Mundsoor, Herpes zoster
	Sehr selten	Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr selten	Verschwommenes Sehen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Oropharyngeale Schmerzen, Verstopfte Nase, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Anale Abszesse, Analfissur, Übelkeit, Verdauungsstörungen, Verstopfung, aufgeblähter Bauch, Blähungen, Hämorrhoiden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem, Erythem, Nachtschweiß, Akne
	Gelegentlich	Folikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Müdigkeit, Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
	Gelegentlich	Reizungen an der Infusionsstelle (einschließlich: Schmerzen und Reizungen an der Einstichstelle), infusionsbedingte Reaktionen, Schüttelfrost, Kältegefühl

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Infusionsbedingte Reaktionen

In den kontrollierten Studien GEMINI I und II kam es bei 4 % der mit Vedolizumab behandelten Patienten und bei 3 % der mit Placebo behandelten Patienten zu Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt als infusionsbedingte Reaktionen (IR) definiert wurden (siehe Abschnitt 4.4). Kein einzelnes unerwünschtes Ereignis, das als IR berichtet wurde, kam mit einer Häufigkeit von über 1 % vor. Die meisten IR waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und führten in < 1 % zum Abbruch der Studienbehandlung. Die beobachteten IR klangen in der Regel ohne oder mit minimaler Intervention nach der Infusion wieder ab. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen traten innerhalb der ersten 2 Stunden auf. Bei den Patienten, bei denen infusionsbedingte Reaktionen auftraten, kam es bei den Patienten, die Vedolizumab erhielten, zu mehr infusionsbedingten Reaktionen in den ersten zwei Stunden als bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die meisten Infusionsreaktionen waren nicht



schwerwiegend und traten während der Infusion oder innerhalb der ersten Stunde nach Abschluss der Infusion auf.

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

### Infektionen

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

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

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

### 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) verabreicht. Während der klinischen Studien wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

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

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

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

#### Immunogenität

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

## Klinische Wirksamkeit

### Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6 bis 12 mit endoskopischem Teil-Score  $\geq 2$ ) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die die Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 6 und Woche 52 (GEMINI I) untersuchte. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten hatte mindestens eine herkömmliche Therapie, einschließlich Kortikosteroide, Immunmodulatoren und/oder der TNF $\alpha$ -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-Scores um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30$  % vom Ausgangswert mit einer gleichzeitigen Verringerung des rektalen Blutungs-Subscores von  $\geq 1$  Punkt oder rektaler Blutungs-Gesamtscore von  $\leq 1$  Punkt) in Woche 6. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der untersuchten primären und sekundären Endpunkte.

**Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse von GEMINI I für Woche 6**

Endpunkt	Placebo N = 149	Vedolizumab N = 225
Klinisches Ansprechen	26 %	47 %*
Klinische Remission <sup>§</sup>	5 %	17 % <sup>†</sup>
Abheilung der Schleimhaut <sup>¶</sup>	25 %	41 % <sup>‡</sup>

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p  $\leq$  0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>klinische Remission: Mayo-Gesamt-Score von  $\leq 2$  Punkte und kein individueller Subscore > 1 Punkt

<sup>¶</sup>Abheilung der Schleimhaut: Endoskopischer Mayo-Subscore  $\leq 1$  Punkt

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

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

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

\*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.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>¶</sup>Anhaltendes klinisches Ansprechen: Klinisches Ansprechen in Woche 6 und 52

<sup>#</sup>Anhaltende klinische Remission: Klinische Remission in Woche 6 und 52

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

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

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

Patienten, bei denen in Woche 6 kein Ansprechen nachweisbar war, blieben in der Studie und erhielten Vedolizumab alle vier Wochen. Bei Verwendung von Mayo-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 acht Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 25 % der Patienten in Woche 28 und nach 52 Wochen erreicht.

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

In dieser Open-Label-Fortsetzungsstudie wurde der Nutzen der Vedolizumab-Behandlung, der mit Mayo-Subscores, Erreichen einer klinischen Remission, und dem klinischen Ansprechen beurteilt wurde, für bis zu 196 Wochen nachgewiesen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) wurde mit dem Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), einem krankheitsspezifischen Instrument und SF-36 und EQ-5D beurteilt, bei denen es sich um allgemeine Instrumente handelt. Die exploratorischen Analysen zeigen klinisch relevante Verbesserungen in den Vedolizumab-Gruppen. Die Verbesserungen waren im Vergleich zu

der Placebo-Gruppe in Woche 6 und Woche 52 für EQ-5D und EQ-5D-VAS-Werte, alle IBDQ-Subskalen (Darmsymptome, Körperfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und alle Subskalen des SF-36 einschließlich der Physical Component Summary (PCS) und Mental Component Summary (MCS) signifikant größer.

### Morbus Crohn

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

Die GEMINI-II-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, deren Wirksamkeits-Endpunkte in Woche 6 und Woche 52 untersucht wurden. Die Patienten (n = 368) wurden randomisiert (3:2) und erhielten doppelblind zwei Dosen Vedolizumab 300 mg oder Placebo 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 II umfasste zwei Kohorten von Patienten, die in Woche 0 und 2 Vedolizumab erhielten: Die Patienten in Kohorte 1 wurden randomisiert und erhielten doppelblind entweder Vedolizumab 300 mg oder Placebo, die Patienten in Kohorte 2 erhielten eine Open-Label-Behandlung mit Vedolizumab 300 mg. Um die Wirksamkeit nach 52 Wochen zu bewerten, wurden 461 Patienten aus Kohorte 1 und 2, die mit Vedolizumab behandelt wurden und in Woche 6 ein klinisches Ansprechen (definiert als Abnahme des CDAI-Scores um  $\geq$  70 Punkte vom Ausgangswert) erreicht hatten, randomisiert (1:1:1) und erhielten doppelblind ab Woche 6 eine der folgenden Behandlungen: Vedolizumab 300 mg alle acht Wochen, Vedolizumab 300 mg alle vier Wochen oder Placebo alle vier Wochen. Bei Patienten, bei denen in Woche 6 ein klinisches Ansprechen nachweisbar war, wurde ein Kortikosteroid-Ausschleichtschemata begonnen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52 (siehe Tabelle 5).

Die GEMINI-III-Studie war eine zweite randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit in Woche 6 und Woche 10 in der Untergruppe von Patienten untersuchte, bei denen mindestens eine konventionelle Therapie und eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten versagt hatte (einschließlich primäre Non-Responder) sowie in der Gesamtpopulation, die auch Patienten umfasste, bei denen mindestens eine herkömmliche Therapie versagt hatte und die keine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten erhalten hatten. Die Patienten (n = 416), bei denen es sich zu ca. 75 % um Patienten handelte, bei denen eine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten fehlgeschlagen war, wurden randomisiert (1:1) und erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 doppelblind entweder Vedolizumab 300 mg oder Placebo. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 6 in der Untergruppe, bei denen die Behandlung mit TNF $\alpha$ -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 II und III in Woche 6 und Woche 10**

Studien- Endpunkt	Placebo	Vedolizumab
<b>GEMINI-II-Studie</b>		
Klinische Remission, Woche 6		
Gesamt	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en)	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Verbessertes klinisches Ansprechen, Woche 6		
Gesamt	26% (n = 148)	31% <sup>†</sup> (n = 220)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en)	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Veränderung der Serum-CRP vom Ausgangswert bis Woche 6, Median ( $\mu$ g/mL)		
Gesamt <sup>‡</sup>	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
<b>GEMINI-III-Studie</b>		
Klinische Remission, Woche 6		
Gesamt <sup>‡</sup>	12% (n = 207)	19% (n = 209)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en) <sup>¶</sup>	12% (n = 157)	15% <sup>§</sup> (n = 158)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinische Remission, Woche 10		
Gesamt	13% (n = 207)	29% (n = 209)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en) <sup>¶,‡</sup>	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Anhaltende klinische Remission <sup>#¶</sup>		
Gesamt	8% (n = 207)	15% (n = 209)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en) <sup>¶,‡</sup>	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Verbessertes klinisches Ansprechen, Woche 6		
Gesamt <sup>^</sup>	23% (n = 207)	39% (n = 209)
Versagen von TNF $\alpha$ -Antagonist(en) <sup>‡</sup>	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF $\alpha$ -Antagonist(en) naïv <sup>^</sup>	24% (n = 50)	39% (n = 51)
*p < 0,05		
<sup>†</sup> statistisch nicht signifikant		
<sup>‡</sup> sekundärer Endpunkt, wird mit vorgegebenen statistischen Testverfahren exploratorisch untersucht		
<sup>§</sup> statistisch nicht signifikant, die anderen Endpunkte wurden deshalb nicht statistisch getestet n = 157 für Placebo und n = 158 für Vedolizumab		
<sup>#</sup> anhaltende klinische Remission: klinische Remission in Woche 6 und 10		
<sup>^</sup> exploratorischer Endpunkt		

**Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse für GEMINI II nach 52 Wochen**

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

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

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

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

<sup>¶</sup>Anhaltende klinische Remission: Klinische Remission bei  $\geq 80$  % 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 II 10 % (Unterschied zu Placebo 2 %, 95 % KI: -6, 10) bei Verabreichung ohne Kortikosteroide, im Vergleich zu 20 % (Unterschied zu Placebo 14 %, 95 % KI: -1, 29) bei gleichzeitiger Verabreichung mit Kortikosteroiden. In GEMINI III 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 II hatte etwa die Hälfte der Patienten zuvor eine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten erhalten, die fehlgeschlagen war. Von diesen Patienten erzielten 28 %, die Vedolizumab alle acht Wochen erhielten, 27 %, die Vedolizumab alle vier Wochen erhielten, und 13 %, die Placebo erhielten, nach 52 Wochen eine klinische Remission. Ein verbessertes klinisches Ansprechen wurde bei 29 %, 38 % bzw. 21 % erreicht und eine Kortikosteroid-freie klinische Remission wurde bei 24 %, 16 % bzw. 0 %, erreicht.

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

Patienten, die in GEMINI II alle acht Wochen behandelt wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten

alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 23 % der Patienten in Woche 28 und bei 32 % der Patienten nach 52 Wochen erreicht.

Patienten, die nach Behandlung mit Vedolizumab ein klinisches Ansprechen in Woche 0 und 2 erreichten und dann in die Placebo-Gruppe randomisiert (6 bis 52 Wochen) wurden und bei denen das Ansprechen auf Vedolizumab verloren ging, konnten in eine Open-Label-Fortsetzungsstudie wechseln und erhielten alle vier Wochen Vedolizumab. Bei diesen Patienten wurde eine klinische Remission in 46 % der Patienten nach 28 Wochen und 41 % der Patienten nach 52 Wochen erreicht.

In dieser Open-Label-Fortsetzungsstudie wurden klinische Remission und klinisches Ansprechen bei Patienten für bis zu 196 Wochen beobachtet.

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

### Kinder und Jugendliche

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

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 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. Ab Woche 6 erhielten die Patienten alle acht oder vier Wochen 300 mg Vedolizumab. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa betrugen die Serum-Talspiegel im Steady-State 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) bzw. 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). Bei Patienten mit Morbus Crohn betrugen 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 zeigen, dass Vedolizumab eine Gesamtkörperclearance von ca. 0,157 l/Tag und eine Serum-Halbwertszeit von 25 Tagen besitzt. Die genaue Eliminationsroute von Vedolizumab ist nicht bekannt. Populationspharmakokinetische Analysen legen nahe, dass niedrige Albuminwerte, ein höheres Körpergewicht 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  $\beta_7$  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 Entyvio in der Durchstechflasche und in einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken im Infusionsbeutel beträgt 12 Stunden bei 20 – 25 °C oder 24 Stunden bei 2-8 °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 <sup>1</sup>
Verdünnte Lösung in einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken	24 Stunden <sup>2,3</sup>	12 Stunden <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bis zu 30 Minuten sind für die Rekonstitution zulässig.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/923/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 22. Mai 2014

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 <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- 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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers 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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Delpharm Novara S.r.l.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italien

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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**

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist zu gewährleisten, dass vor der Markteinführung allen Ärzten, die Entyvio voraussichtlich verschreiben/anwenden werden, ein Informationspaket für Ärzte mit folgenden Inhalten zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels und Gebrauchsinformation
- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienten-Informationskarte

Die Lehrmaterialien für Ärzte sollten folgende Kernaussagen beinhalten:

- Die komplette medizinische Anamnese des Patienten, einschließlich jeglicher vorausgegangenen oder aktuellen Behandlung mit Biologika, ist zu berücksichtigen.
- Es gibt keine klinischen Studien mit Entyvio bei Patienten, die zuvor mit Natalizumab behandelt wurden. Aufgrund des bekannten Risikos für die Entwicklung einer PML bei Patienten, die zuvor Natalizumab erhalten hatten, sollten die Ärzte gewöhnlich 12 Wochen nach der letzten Dosis Natalizumab abwarten, bevor sie eine Behandlung mit Entyvio einleiten.
- Mit Entyvio behandelte Patienten müssen auf sämtliche neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Anzeichen oder Symptome einschließlich der unten aufgelisteten überwacht werden:
  - o Progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Bewegungsstörungen der Gliedmaßen
  - o Sehstörungen
  - o Änderungen im Denken, im Gedächtnis und in der Orientierung, die zu Verwirrung und Persönlichkeitsveränderungen führen
- Bei allen Patienten bei denen neue Anzeichen und Symptome, die auf eine PML hinweisen, auftreten oder sich verschlechtern, sollte in Betracht gezogen werden, sie an ein Zentrum zu überweisen, das für die Diagnose von PML ausgestattet ist.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

### **2. WIRKSTOFF(E)**

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(EN) 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) 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**

## **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.
- Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen, den Sie jederzeit mit sich führen müssen.

#### 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?

Entyvio enthält den Wirkstoff Vedolizumab. Vedolizumab gehört zu einer Gruppe von biologischen Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper (MAK) bezeichnet wird. Vedolizumab blockiert ein Protein auf der Oberfläche von weißen Blutkörperchen, die bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn die Entzündung verursachen, und verringert so das Ausmaß der Entzündung.

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 entzündliche Erkrankung des Dickdarms. 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 entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Traktes. 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 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, zum Beispiel Tuberkulose, Blutvergiftung, schwere Gastroenteritis, oder Infektion des Nervensystems leiden.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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**, einer sogenannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (**PML**) sein.
- Wenn Sie eine **Infektion** haben oder denken, eine Infektion zu haben, wenn Sie Schüttelfrost, Zittern, anhaltenden Husten oder hohes Fieber bekommen. 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 einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder möglicherweise andere Arzneimittel einnehmen werden.

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

Wenn Sie zuvor Natalizumab erhalten haben (ein Medikament zur Behandlung der Multiplen Sklerose) oder Rituximab (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs und rheumatoider Arthritis), informieren Sie Ihren Arzt, der entscheiden wird, 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 Behandlung mit Entyvio Ihren Arzt um Rat.

Die Auswirkungen von Entyvio auf Schwangere sind nicht bekannt. Deshalb wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass 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.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen. Entyvio geht in die Muttermilch über. Es ist nicht ausreichend bekannt, welche Auswirkungen Entyvio auf Ihr Baby haben könnte. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Entyvio verzichtet werden soll / 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?**

### **Dosis und Häufigkeit der Anwendung**

Die Behandlung mit Entyvio ist für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 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 acht 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**

Sie sollten die Anwendung von Entyvio nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

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.



Mögliche schwere Nebenwirkungen umfassen Infusionsreaktionen oder allergische Reaktionen (kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten) und Infektionen (kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten).

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

- Pfeifende Atmung oder Atemnot
- Nesselsucht
- Juckreiz der Haut
- Schwellung
- Übelkeit
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- Rötung der Haut
- Schüttelfrost oder Zittern
- Hohes Fieber oder Hautausschlag

Andere Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Entyvio auftreten können, sind unten aufgeführt. 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):**

- 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)

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

- Rötung und Reizung der Haarfollikel
- Mund- und Rachensoor
- Vaginale Infektion
- Gürtelrose (Herpes zoster)

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

- Lungenentzündung
- Verschwommenes Sehen (Verlust der Sehschärfe)
- 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).

**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 nach "Verw. bis:" 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 bis 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.

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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

### Hersteller

Delpharm Novara S.r.l.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italien

Takeda Austria GmbH  
St. Peter-Straße 25  
A-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  
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

### България

Такеда България  
Тел.: +359 2 958 27 36

### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium  
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

### Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 731 620 870

### Magyarország

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030  
[info-hu@takeda.com](mailto:info-hu@takeda.com)

### Danmark

Takeda Pharma A/S  
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

### Malta

Takeda Italia S.p.A.  
Tel.: +39 06 502601

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel.: 0800 8253325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel.: +372 6177 669  
[info@takeda.ee](mailto:info@takeda.ee)

**Ελλάδα**  
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel.: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**  
Takeda France  
Tel.: +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**  
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**  
Takeda Products Ireland Ltd.  
Tel.: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**  
Vistor hf.  
Tel.: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Italia**  
Takeda Italia S.p.A  
Tel.: +39 06 502601

**Κύπρος**  
A.Potamitis Medicare Ltd  
Τηλ: +357 22583333  
[info@potamitismedicare.com](mailto:info@potamitismedicare.com)

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**Nederland**  
Takeda Nederland bv  
Tel.: +31 23 56 68 777  
[nl.medical.info@takeda.com](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf.: +47 6676 3030  
[infororge@takeda.com](mailto:infororge@takeda.com)

**Österreich**  
Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

**Polska**  
Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel.: +351 21 120 1457

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel.: +40 21 335 03 91

**Slovenija**  
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.: +386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**  
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**  
Takeda Oy  
Puh./Tel.: +358 20 746 5000  
[infoposti@takeda.com](mailto:infoposti@takeda.com)

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tel.: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**  
Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0)1628 537 900

**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 <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### 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.

	<b>Lagerbedingungen</b>	
	Kühlschrank (2 °C – 8 °C)	20 °C – 25 °C
Rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche	8 Stunden	Nicht aufbewahren <sup>1</sup>
Verdünte Lösung in Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zu Injektionszwecken	24 Stunden <sup>2,3</sup>	12 Stunden <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bis zu 30 Minuten sind für die Rekonstitution zulässig.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Vedolizumab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Auf der Grundlage eines plausiblen Mechanismus und der verfügbaren Anzahl spontaner Berichte über Herpes zoster ist der PRAC der Auffassung, dass die Produktinformationen mit Herpes zoster als neuer unerwünschter Arzneimittelnebenwirkung mit Häufigkeit „gelegentlich“ aktualisiert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Vedolizumab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das Vedolizumab enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.