BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 300 mg vedolizumab.

Na reconstitutie bevat elke ml 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab is een gehumaniseerd IgG_1-monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) door middel van recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Witte tot gebroken witte, gelyofiliseerde koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colitis ulcerosa

Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactor-alfa-antagonist (TNFα-antagonist).

Ziekte van Crohn

Entyvio is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een tumornecrosefactor-alfa-antagonist (TNFα-antagonist).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in de diagnose en behandeling van colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten de bijsluiter en de patiëntenwaarschuwingskaart krijgen.

Dosering

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen dosisschema van intraveneuze vedolizumab (vedolizumab i.v.) is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken.

Therapie bij patiënten met colitis ulcerosa dient te worden stopgezet als er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen tegen week 10 (zie rubriek 5.1).

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar vedolizumab i.v. 300 mg elke 4 weken.

Bij patiënten die een respons hadden op behandeling met vedolizumab, kunnen corticosteroïden worden verlaagd en/of stopgezet in overeenstemming met de standaardzorg.

Herbehandeling
Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met vedolizumab i.v. opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de 4 weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 1 jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Ziekte van Crohn

Het aanbevolen dosisschema van vedolizumab i.v. is 300 mg, toegediend via intraveneuze infusie, in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken.

Patiënten met de ziekte van Crohn die geen respons hebben vertoond, kunnen baat vinden bij een dosis vedolizumab i.v. in week 10 (zie rubriek 4.4). De therapie moet vanaf week 14 om de 8 weken worden voortgezet bij patiënten die een respons vertonen. Bij patiënten met de ziekte van Crohn dient de therapie te worden stopgezet als er geen bewijs van therapeutisch voordeel wordt waargenomen tegen week 14 (zie rubriek 5.1).

Sommige patiënten die een verminderde respons hebben ervaren, kunnen baat vinden bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar vedolizumab i.v. 300 mg elke 4 weken.

Bij patiënten die een respons hadden op behandeling met vedolizumab, kunnen corticosteroïden worden verlaagd en/of stopgezet in overeenstemming met de standaardzorg.

Herbehandeling
Als de therapie wordt onderbroken en de behandeling met vedolizumab i.v. opnieuw moet worden gestart, kan dosering om de 4 weken worden overwogen (zie rubriek 5.1). In klinisch onderzoek bedroeg de periode van onderbreking van de behandeling maximaal 1 jaar. De werkzaamheid werd opnieuw verkregen, zonder evidente toename aan bijwerkingen of infusiegerelateerde reacties tijdens de herbehandeling met vedolizumab (zie rubriek 4.8).

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast. Farmacokinetische analyses van de populatie toonden geen effect van leeftijd aan (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Vedolizumab is niet onderzocht bij deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van vedolizumab bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verder verdund vóór intraveneuze toediening.

Entyvio 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie wordt toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten. Patiënten moeten tijdens en na infusie onder toezicht blijven (zie rubriek 4.4).

Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel vóór toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve ernstige infecties, zoals tuberculose (TBC), sepsis, cytomegalovirus, listeriosis en opportunistische infecties, zoals progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vedolizumab i.v. moet toegediend worden in een zorgsetting die is uitgerust voor behandeling van acute overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, voor het geval die zich voordoen. Geschikte monitoring- en medische ondersteuningsmaatregelen moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik wanneer vedolizumab i.v. wordt toegediend. Alle patiënten moeten tijdens elke infusie voortdurend onder toezicht blijven. Tijdens de eerste 2 infusies, moeten ze gedurende ongeveer 2 uur na voltooiing van de infusie worden opgevolgd voor klachten en symptomen van acute overgevoeligheidsreacties. Voor alle volgende infusies moeten patiënten gedurende ongeveer 1 uur na voltooiing van de infusie onder toezicht blijven.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheidsreacties

In klinisch onderzoek zijn infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoeligheidsreacties gemeld, waarbij de meerderheid licht tot matige van aard was (zie rubriek 4.8).

Als een ernstige IRR, anafylactische reactie of andere ernstige reactie voorkomt, moet toediening van Entyvio onmiddellijk worden stopgezet en een aangewezen behandeling worden ingesteld (bijvoorbeeld epinefrine en antihistaminica) (zie rubriek 4.3).

Als een lichte tot matige IRR voorkomt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of onderbroken en een aangewezen behandeling worden ingesteld. Zet de infusie voort zodra de lichte of matige IRR afneemt. Artsen moeten voorafgaande behandeling overwegen (bijvoorbeeld met een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol) voordat de volgende infusie plaatsvindt voor patiënten met een voorgeschiedenis van lichte tot matige IRR op vedolizumab om hun risico's tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.8).

Infecties

Vedolizumab is een darmselectieve integrineantagonist waarvan geen systemische immunosuppressieve werking is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Artsen moeten zich bewust zijn van het mogelijke verhoogde risico op opportunistische infecties of infecties waarvoor de darm een defensieve barrière is (zie rubriek 4.8). Behandeling met vedolizumab mag niet worden ingesteld bij patiënten met actieve, ernstige infecties totdat de infecties onder controle zijn, en artsen moeten overwegen om de behandeling niet toe te dienen bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen tijdens chronische behandeling met vedolizumab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab wordt overwogen bij patiënten met een chronische, ernstige infectie die onder controle is of met een voorgeschiedenis van recidiverende, ernstige infecties. Patiënten moeten voor, tijdens en na behandeling nauwlettend worden opgevolgd voor infecties.
Vedolizumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart, moeten patiënten in overeenstemming met de lokale klinische praktijk worden gescreend op tuberculose. Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet een geschikte behandeling worden gestart met een anti-tuberculosebehandeling in overeenstemming met de lokale aanbevelingen, voordat behandeling met vedolizumab wordt gestart. Bij patiënten die met TBC worden gediagnosticeerd tijdens behandeling met vedolizumab, moet behandeling met vedolizumab worden stopgezet totdat de TBC-infectie is verdwenen.

Sommige integrineantagonisten en sommige systemische immunosuppressiva zijn geassocieerd met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML); dat is een zeldzame en vaak fatale opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het John Cunningham-virus (JC-virus). Door te binden aan het $\alpha_4\beta_7$-integrine dat tot expressie komt op *gut-homing* lymfocyten oefent vedolizumab een immunosuppressief effect uit specifiek op de darm. Hoewel geen systemisch immunosuppressief effect werd waargenomen bij gezonde personen, zijn de effecten op de functie van het systemische immuunsysteem bij patiënten met een inflammatoire darmziekte niet bekend.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten met vedolizumab behandelde patiënten opvolgen voor nieuwe of verergerende neurologische klachten en symptomen, zoals vermeld in het educatief materiaal voor artsen, en moeten, als deze voorkomen, neurologische verwijzing overwegen. De patiënt moet een patiëntenwaarschuwingskaart krijgen (zie rubriek 4.2). Als PML wordt vermoed, mag behandeling met vedolizumab niet worden toegediend; eens bevestigd, moet de behandeling definitief worden stopgezet.

Maligniteiten

Het risico op maligniteit is groter bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteit vergroten (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand en gelijktijdig gebruik van *biologicals*

Er zijn geen gegevens beschikbaar van klinisch onderzoek met vedolizumab voor patiënten die eerder zijn behandeld met natalizumab of rituximab. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van vedolizumab bij deze patiënten wordt overwogen.

Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan natalizumab moeten normaal minstens 12 weken wachten voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld, tenzij anders geïndiceerd door de klinische toestand van de patiënt.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van vedolizumab met biologische immunosuppressiva. Daarom wordt het gebruik van vedolizumab bij deze patiënten niet aanbevolen.

Levende en orale vaccins

In een placebogecontroleerd onderzoek met gezonde vrijwilligers resulteerde een enkele dosis van 750 mg vedolizumab niet in een daling van de percentages van beschermende immuniteit voor het hepatitis B-virus bij personen die met 3 doses van recombinant hepatitis B-oppervlakteantigeen intramusculair waren gevaccineerd. Personen die aan vedolizumab waren blootgesteld, hadden lagere

seroconversiepercentages na toediening van een gedood, oraal choleravaccin. De invloed op andere orale en nasale vaccins is niet bekend. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten alle nodige immunisaties krijgen in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met vedolizumab wordt ingesteld. Patiënten die met vedolizumab worden behandeld, mogen niet-levende vaccins blijven krijgen. Er zijn geen gegevens over de secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die vedolizumab krijgen. Toediening van het influenzavaccin moet met een injectie worden gegeven, in overeenstemming met de gebruikelijke, klinische praktijk. Andere levende vaccins kunnen tegelijkertijd met vedolizumab worden toegediend, maar dan uitsluitend als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Inductie van remissie van ziekte van Crohn

Inductie van remissie van ziekte van Crohn kan bij sommige patiënten tot 14 weken duren. De redenen hiervoor zijn niet volledig bekend en zijn waarschijnlijk gerelateerd aan het werkingsmechanisme. Dit dient in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten met ernstige, actieve ziekte bij aanvang die niet eerder behandeld werden met TNFα-antagonisten (zie ook rubriek 5.1).

Exploratieve analyses bij subgroepen uit het klinisch onderzoek naar ziekte van Crohn suggereren dat vedolizumab toegediend aan patiënten zonder gelijktijdige behandeling met corticosteroïden minder effectief kan zijn voor inductie van remissie bij de ziekte van Crohn dan bij patiënten die reeds gelijktijdig corticosteroïden krijgen toegediend (ongeacht gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren; zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Vedolizumab is onderzocht bij volwassen patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden, immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat) en aminosalicylaten. Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat gelijktijdige toediening van dergelijke middelen geen klinisch betekenisvol effect had op de farmacokinetiek van vedolizumab. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van vedolizumab op de farmacokinetiek van vaak tegelijkertijd toegediende geneesmiddelverbindingen.

Vaccinaties

Levende vaccines, in het bijzonder levende orale vaccins, moeten bij gelijktijdige toediening met vedolizumab met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voortzetten gedurende minstens 18 weken na de laatste behandeling.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vedolizumab bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van vedolizumab te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor zowel de moeder als de foetus.

Borstvoeding

Vedolizumab is aangetroffen in de moedermelk. Het effect van vedolizumab op zuigelingen is niet bekend. Als vedolizumab gebruikt wordt bij vrouwen die borstvoeding geven, moeten het voordeel van de behandeling voor de moeder en de mogelijke risico's voor de zuigeling in overweging worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van vedolizumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet formeel geëvalueerd in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid is gemeld bij een klein aantal patiënten. Daarom heeft vedolizumab een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, griep en sinusitis), hoofdpijn, nausea, pyrexie, vermoeidheid, hoesten, artralgie.

Infusiegerelateerde reacties (met symptomen zoals dyspnoe, bronchospasme, urticaria, overmatig blozen, rash, verhoogde bloeddruk en verhoogde hartfrequentie) zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met vedolizumab.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring tijdens klinisch onderzoek en na het op de markt brengen en wordt vermeld volgens systeem/orgaanklasse. Binnen de systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen vermeld onder de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking(en)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Bronchitis, gastro-enteritis, infectie van de bovenste luchtwegen, griep, sinusitis, faryngitis
	Soms	Luchtweginfectie, vulvovaginale candidiasis, orale candidiasis, herpes zoster
	Zeer zelden	Pneumonie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Anafylactische reactie, anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Paresthesie
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Wazig zien
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn, neusverstopping, hoesten
	Niet bekend	Interstitiële longziekte
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Anaal abces, anusfissuur, nausea, dyspepsie, constipatie, abdominale distensie, flatulentie, hemorroïden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, pruritus, eczeem, erytheem, nachtzweet, acne
	Soms	Folliculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie
	Vaak	Spierspasmen, rugpijn, spierzwakte, vermoeidheid, pijn in de ledematen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pyrexie
	Soms	Reactie op infuusplaats (waaronder: pijn op infuusplaats en irritatie op infuusplaats), infusiegerelateerde reactie, koude rillingen, het koud hebben

<u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u>

<u>Infusiegerelateerde reacties</u>

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 had 4% van de met vedolizumab i.v. behandelde patiënten en 3% van de met placebo behandelde patiënten een bijwerking die door de onderzoeker werd gedefinieerd als een infusiegerelateerde reactie (IRR) (zie rubriek 4.4). Geen enkele voorkeursterm, gerapporteerd als een IRR, kwam voor bij een percentage van meer dan 1%. De meerderheid van de IRR's waren licht of matige van aard en < 1% resulteerde in stopzetting van de onderzoeksbehandeling. De waargenomen IRR's verdwenen doorgaans met geen of minimale interventie na de infusie. De meeste infusiegerelateerde reacties kwamen voor in de eerste 2 uur. Van die patiënten die infusiegerelateerde reacties hadden, hadden die welke een dosis vedolizumab i.v.

hadden gekregen, meer infusiegerelateerde reacties in de eerste 2 uur dan de met placebo behandelde patiënten die infusiegerelateerde reacties hadden. De meeste infusiegerelateerde reacties waren niet ernstig en kwamen voor tijdens de infusie of in het eerste uur na voltooiing van de infusie.

Eén ernstige bijwerking van IRR werd gerapporteerd bij een patiënt met de ziekte van Crohn tijdens de tweede infusie (gemelde symptomen waren dyspnoe, bronchospasme, urticaria, overmatig blozen, rash, verhoogde bloeddruk en verhoogde hartfrequentie) en werd met succes behandeld door stopzetting van de infusie en door behandeling met een antihistaminicum en intraveneus hydrocortison. Bij patiënten die vedolizumab i.v. kregen in week 0 en 2, en daarna placebo, werd geen stijging van het percentage van IRR waargenomen bij herbehandeling met vedolizumab i.v. na verlies van respons.

Infecties

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van infecties 0,85 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,70 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. De infecties bestonden voornamelijk uit nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis en urineweginfecties. De meeste patiënten zetten de behandeling met vedolizumab voort nadat de infectie verdwenen was.

In de gecontroleerde onderzoeken GEMINI 1 en 2 met vedolizumab i.v. bedroeg het percentage van ernstige infecties 0,07 per patiëntjaar bij de met vedolizumab behandelde patiënten en 0,06 per patiëntjaar bij de met placebo behandelde patiënten. Na verloop van tijd was er geen significante stijging in het percentage van ernstige infecties.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken bij volwassenen met vedolizumab i.v. zijn ernstige infecties gemeld, waaronder tuberculose, sepsis (sommige fataal), salmonella-sepsis, Listeria-meningitis en cytomegaloviruscolitis.

In klinische onderzoeken met vedolizumab i.v. was het percentage infecties bij patiënten die met vedolizumab werden behandeld en een BMI van 30 kg/m^2 of meer hadden, hoger dan bij degenen met een BMI van minder dan 30 kg/m^2.

In klinische onderzoeken met vedolizumab i.v. werd er een enigszins hogere incidentie van ernstige infecties gemeld bij patiënten die met vedolizumab werden behandeld en eerder waren blootgesteld aan behandeling met een TNFα-antagonist vergeleken met patiënten die niet eerder een behandeling met een TNFα-antagonist hadden ontvangen.

Maligniteit

In het algemeen duiden de resultaten van het klinische programma tot nu toe niet op een verhoogd risico op maligniteit bij behandeling met vedolizumab; het aantal maligniteiten was echter klein en langdurige blootstelling was beperkt. Veiligheidsevaluaties op lange termijn lopen nog.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Doses tot 10 mg/kg (ongeveer 2,5 maal de aanbevolen dosis) zijn intraveneus toegediend in klinisch onderzoek. In klinisch onderzoek is geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA33.

Werkingsmechanisme

Vedolizumab is een darmselectief immunosuppressief biological. Het is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan het $\alpha_4\beta_7$-integrine, dat bij voorkeur tot expressie komt op gut-homing T-helperlymfocyten. Door te binden aan $\alpha_4\beta_7$ op bepaalde lymfocyten, remt vedolizumab de adhesie van deze cellen aan *mucosale-adresserende-cel-adhesiemolecule-1* (MAdCAM-1), maar niet aan *vasculaire-cel-adhesiemolecule-1* (VCAM-1). MAdCAM-1 wordt voornamelijk tot expressie gebracht op endotheelcellen van de darm en speelt een essentiële rol bij migratie van T-lymfocyten naar de weefsels van het maag-darmkanaal. Vedolizumab bindt niet aan en remt evenmin de functie van de $\alpha_4\beta_1$- en $\alpha_E\beta_7$-integrines.

Het $\alpha_4\beta_7$-integrine komt tot expressie op een afzonderlijke subset van geheugen-T-lymfocyten die bij voorkeur migreren naar het maag-darmkanaal en een ontsteking veroorzaken die kenmerkend is voor colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, die beide chronische, inflammatoire, immunologisch gemedieerde aandoeningen zijn van het maag-darmkanaal. Vedolizumab vermindert de gastro-intestinale ontsteking bij patiënten met colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Door remming van de interactie van $\alpha_4\beta_7$ met MAdCAM-1 door vedolizumab wordt transmigratie van gut-homing geheugen-T-lymfocyten door het vasculaire endotheel naar parenchymweefsel bij niet-humane primaten verhinderd en werd een omkeerbare, 3-voudige toename van deze cellen in perifeer bloed geïnduceerd. De muriene precursor van vedolizumab verlichtte gastro-intestinale ontsteking bij Pinché-aapjes met colitis, een model van colitis ulcerosa.

Bij gezonde personen, patiënten met colitis ulcerosa of patiënten met de ziekte van Crohn veroorzaakt vedolizumab geen toename van neutrofielen, basofielen, eosinofielen, B-helperlymfocyten en cytotoxische T-lymfocyten, het totale aantal geheugen-T-lymfocyten, monocyten of naturalkillercellen in het perifere bloed, waarbij geen leukocytose werd waargenomen.

Vedolizumab had geen effect op de immuunbewaking en ontsteking van het centrale zenuwstelsel bij experimentele auto-immune encefalomyelitis bij niet-humane primaten, een model van multiple sclerose. Vedolizumab had geen effect op immuunresponsen op antigene provocatie in de dermis en spier (zie rubriek 4.4). Vedolizumab remde echter wel een immuunrespons op een gastro-intestinale antigene provocatie bij gezonde, humane vrijwilligers (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

Tijdens een behandeling met vedolizumab kunnen zich antilichamen ontwikkelen tegen vedolizumab. Het merendeel daarvan is neutraliserend. De vorming van anti-vedolizumabantilichamen wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van vedolizumab en minder klinische remissie.

Infusiegerelateerde reacties na een infusie met vedolizumab zijn gemeld bij patiënten met anti-vedolizumabantilichamen.

Farmacodynamische effecten

In klinisch onderzoek met vedolizumab i.v. bij doses die varieerden van 2 tot 10 mg/kg werd bij patiënten > 95% verzadiging van $\alpha_4\beta_7$-receptoren waargenomen op subsets van circulerende lymfocyten, die een rol spelen bij de immuunbewaking van de darm.

Vedolizumab had geen effect op $CD4^+$- en $CD8^+$-migratie naar het CZS, zoals wordt aangetoond door de afwezigheid van verandering in de verhouding van $CD4^+/CD8^+$ in cerebrospinaal vocht voor en na

toediening van vedolizumab bij gezonde, humane vrijwilligers. Deze gegevens stemmen overeen met onderzoek bij niet-humane primaten, waarin geen effecten zijn waargenomen op immuunbewaking van het CZS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore ≥ 2) zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de werkzaamheidseindpunten zijn geëvalueerd in week 6 en week 52 (GEMINI 1). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of de TNFα-antagonist infliximab (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immunomodulatoren waren toegelaten.

Voor de evaluatie van de eindpunten in week 6 werden 374 patiënten op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (3:2) naar 300 mg vedolizumab of placebo in week 0 en week 2. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een klinische respons (gedefinieerd als een afname in complete Mayo-score met ≥ 3 punten en ≥ 30% ten opzichte van de aanvangsscore met een bijhorende afname in subscore voor rectale bloeding met ≥ 1 punt of absolute subscore voor rectale bloeding met ≤ 1 punt) in week 6. Tabel 2 geeft de resultaten van de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten weer.

Tabel 2. Werkzaamheidsresultaten in week 6 van GEMINI 1

Eindpunt	Placebo n = 149	Vedolizumab i.v. n = 225
Klinische respons	26%	47%*
Klinische remissie[§]	5%	17%[†]
Mucosaal herstel[¶]	25%	41%[‡]

*p < 0,0001
[†]p ≤ 0,001
[‡]p < 0,05
[§]Klinische remissie: Complete Mayo-score van ≤ 2 punten en geen individuele subscore > 1 punt
[¶]Mucosaal herstel: endoscopische subscore van Mayo van ≤ 1 punt

Het gunstige effect van vedolizumab op de klinische respons, de remissie en het mucosaal herstel is waargenomen bij zowel patiënten die nog niet eerder waren blootgesteld aan een TNFα-antagonist als bij patiënten bij wie een voorafgaande therapie met een TNFα-antagonist had gefaald.

In GEMINI 1 kregen 2 cohorten van patiënten vedolizumab in week 0 en week 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 373 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Vanaf week 6 moesten patiënten die een klinische respons hadden bereikt en die corticosteroïden kregen starten met een afbouwschema voor corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. Tabel 3 geeft de resultaten voor de geëvalueerde primaire en secundaire eindpunten.

Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten in week 52 van GEMINI 1

Eindpunt	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v om de 8 weken n = 122	Vedolizumab i.v. om de 4 weken n = 125
Klinische remissie	16%	42%†	45%†
Duurzame klinische respons¶	24%	57%†	52%†
Mucosaal herstel	20%	52%†	56%†
Duurzame klinische remissie#	9%	20%§	24%‡
Corticosteroïdvrije klinische remissie♠	14%	31%§	45%†

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen in week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.
†p < 0,0001
‡p < 0,001
§p < 0,05
¶Duurzame klinische respons: klinische respons in week 6 en 52
#Duurzame klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 52
♠Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 72 voor placebo, n = 70 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 73 voor vedolizumab om de 4 weken

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij ongeveer een derde van de patiënten had een voorafgaande therapie met een TNFα-antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 37% die vedolizumab om de 8 weken kregen, 35% die vedolizumab om de 4 weken kregen en 5% die placebo kregen, klinische remissie in week 52. Verbeteringen in duurzame klinische respons (47%, 43%, 16%), mucosaal herstel (42%, 48%, 8%), duurzame klinische remissie (21%, 13%, 3%) en corticosteroïdvrije klinische remissie (23%, 32%, 4%) zijn waargenomen bij de populatie bij wie de voorafgaande TNFα-antagonist had gefaald en die behandeld werd met respectievelijk vedolizumab om de 8 weken, vedolizumab om de 4 weken en placebo.

Patiënten die geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Klinische respons aan de hand van partiële Mayo-scores werd bereikt in week 10 en week 14 door hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 32% en 39%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 15% en 21%).

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 25% van de patiënten in week 28 en week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 45% van de patiënten tegen week 28 en bij 36% van de patiënten tegen week 52.

In dit open-label vervolgonderzoek zijn de voordelen van behandeling met vedolizumab, zoals beoordeeld met de partiële Mayo-score, klinische remissie en klinische respons, aangetoond tot 196 weken.

Health-related quality of life (HRQOL) werd beoordeeld aan de hand van de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), een ziektespecifieke vragenlijst, en de algemene vragenlijsten SF-36 en EQ-5D. Uit een exploratieve analyse blijkt dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor vedolizumab-groepen. De verbeteringen waren aanzienlijk groter dan bij de placebogroep in week 6 en week 52 voor EQ-5D- en EQ-5D VAS-scores, alle subschalen van IBDQ (darmsymptomen, systemische functie, emotionele functie en sociale functie), alsook alle subschalen

van SF-36, met inbegrip van de *Physical Component Summary* (PCS) en *Mental Component Summary* (MCS).

Ziekte van Crohn

De werkzaamheid en veiligheid van vedolizumab i.v. voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstig actieve ziekte van Crohn (*Crohn's Disease Activity Index score* [CDAI- score] van 220 tot 450) zijn geëvalueerd in 2 onderzoeken (GEMINI 2 en 3). De geïncludeerde patiënten hadden gefaald op minimaal één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden, immunomodulatoren en/of TNFα-antagonisten (met inbegrip van primaire *non-responders*). Gelijktijdige, stabiele doses van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en antibiotica waren toegelaten.

Het GEMINI 2-onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij werkzaamheidseindpunten werden geëvalueerd in week 6 en week 52. Patiënten (n = 368) werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (3:2) naar 2 doses van 300 mg vedolizumab of placebo in week 0 en week 2. De 2 primaire eindpunten waren het percentage patiënten in klinische remissie (gedefinieerd als CDAI-score ≤ 150 punten) in week 6 en het percentage patiënten met een versterkte klinische respons (gedefinieerd als een daling van ≥ 100 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) in week 6 (zie tabel 4).

In GEMINI 2 waren er 2 cohorten van patiënten die vedolizumab kregen in week 0 en 2: patiënten van cohort 1 werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar 300 mg vedolizumab of placebo, terwijl patiënten van cohort 2 werden behandeld met 300 mg open-label vedolizumab. Om de werkzaamheid te kunnen evalueren in week 52 werden 461 patiënten van cohort 1 en 2 die werden behandeld met vedolizumab en klinische respons hadden bereikt (gedefinieerd als een daling met ≥ 70 punten voor de CDAI-score ten opzichte van de aanvangsscore) in week 6 op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1:1) naar een van de volgende schema's vanaf week 6: 300 mg vedolizumab om de 8 weken, 300 mg vedolizumab om de 4 weken of placebo om de 4 weken. Patiënten die in week 6 klinische respons vertoonden, moesten starten met het afbouwen van corticosteroïden. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 52 (zie tabel 5).

Het GEMINI 3-onderzoek was een tweede, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat de werkzaamheid evalueerde in week 6 en week 10 in de subgroep van patiënten, gedefinieerd als patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en een therapie met een TNFα-antagonist (met inbegrip van primaire *non-responders*), alsook de algemene populatie, die ook bestond uit patiënten bij wie ten minste 1 conventionele therapie had gefaald en die nog niet waren behandeld met een TNFα-antagonist. Patiënten (n = 416), waarvan ongeveer 75% patiënten bij wie een TNFα-antagonist had gefaald, werden op dubbelblinde wijze gerandomiseerd (1:1) naar 300 mg vedolizumab of placebo in week 0, 2 en 6. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in klinische remissie in week 6 bij de subpopulatie bij wie een TNFα-antagonist had gefaald. Hoewel niet werd voldaan aan het primaire eindpunt, blijkt uit exploratieve analyses dat klinisch betekenisvolle resultaten zijn waargenomen, zoals vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2- en GEMINI 3-onderzoek in week 6 en week 10

Onderzoek Eindpunt	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNFα-antagonist(en) gefaald	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNFα-antagonist(en) naïef	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen	26% (n = 148)	31%[†] (n = 220)
TNFα-antagonist(en) gefaald	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNFα-antagonist(en) naïef	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Verandering CRP-gehalte in serum in week 6 t.o.v. de aanvangswaarde, mediaan (mcg/ml)		
Algemeen[‡]	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI 3-onderzoek		
Klinische remissie, week 6		
Algemeen[‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNFα-antagonist(en) gefaald[¶]	12% (n = 157)	15%[§] (n = 158)
TNFα-antagonist(en) naïef	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Klinische remissie, week 10		
Algemeen	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNFα-antagonist(en) gefaald[¶,‡]	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNFα-antagonist(en) naïef	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Aanhoudende klinische remissie[#¶]		
Algemeen	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNFα-antagonist(en) gefaald[¶,‡]	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNFα-antagonist(en) naïef	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Versterkte klinische respons, week 6		
Algemeen^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNFα-antagonist(en) gefaald[‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNFα-antagonist(en) naïef^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*$p < 0,05$
[†]niet statistisch significant
[‡]secundair eindpunt te beschouwen als exploratief met vooraf vastgelegde statistische testprocedure
[§]niet statistisch significant, waardoor de andere eindpunten niet statistisch zijn getest
[¶]n = 157 voor placebo en n = 158 voor vedolizumab
[#]Aanhoudende klinische remissie: klinische remissie in week 6 en 10
^Exploratief eindpunt

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor GEMINI 2 in week 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. om de 8 weken n = 154	Vedolizumab i.v. om de 4 weken n = 154
Klinische remissie	22%	39%†	36%‡
Versterkte klinische respons	30%	44%‡	45%‡
Corticosteroïdvrije klinische remissie§	16%	32%‡	29%‡
Duurzame klinische remissie¶	14%	21%	16%

*De placebogroep bestaat uit die personen die vedolizumab kregen in week 0 en week 2 en die gerandomiseerd werden naar placebo van week 6 tot en met week 52.

†$p < 0,001$

‡$p < 0,05$

§Corticosteroïdvrije klinische remissie: patiënten die bij aanvang orale corticosteroïden gebruikten en corticosteroïden stopzetten vanaf week 6 en in klinische remissie waren in week 52. Het aantal patiënten bedroeg n = 82 voor placebo, n = 82 voor vedolizumab om de 8 weken en n = 80 voor vedolizumab om de 4 weken

¶Duurzame klinische remissie: klinische remissie bij ≥ 80% van de onderzoeksbezoeken, met inbegrip van het laatste bezoek (week 52)

Exploratieve analyses onderzochten de effecten van gelijktijdig toegediende corticosteroïden en immunomodulatoren op de inductie van remissie van de ziekte van Crohn. Gelijktijdige behandeling, meer bepaald met corticosteroïden, bleek effectiever te zijn naar inductie van remissie van de ziekte van Crohn dan vedolizumab alleen of met gelijktijdige toediening van immunomodulatoren, wat een kleiner verschil in de mate van remissie toonde dan placebo. De mate van klinische remissie in GEMINI 2 in week 6 was 10% (verschil met placebo 2%, 95% BI: -6, 10) zonder toediening van corticosteroïden in vergelijking met 20% (verschil met placebo 14%, 95% BI: -1, 29) met gelijktijdige toediening van corticosteroïden. In GEMINI 3 in week 6 en 10 was de mate van klinische remissie respectievelijk 18% (verschil met placebo 3%, 95% BI: -7, 13) en 22% (verschil met placebo 8%, 95% BI: -3, 19) zonder toediening van corticosteroïden in vergelijking met respectievelijk 20% (verschil met placebo 11%, 95% BI: 2, 20) en 35% (verschil met placebo 23%, 95% BI: 12, 33) met gelijktijdige toediening van corticosteroïden; Deze effecten werden tevens met of zonder gelijktijdige toediening van immunomodulatoren waargenomen.

Exploratieve analyses leveren additionele gegevens op over de belangrijkste subpopulaties die zijn onderzocht. Bij GEMINI 2 had bij ongeveer de helft van de patiënten eerder therapie met een TNFα-antagonist gefaald. Van deze patiënten bereikte 28% die vedolizumab om de 8 weken kreeg, 27% die vedolizumab om de 4 weken kreeg en 13% die placebo kreeg, klinische remissie in week 52. Versterkte klinische respons werd bereikt bij respectievelijk 29%, 38% en 21%, en corticosteroïdvrije klinische remissie werd bereikt bij respectievelijk 24%, 16% en 0%.

Patiënten die bij GEMINI 2 geen respons vertoonden in week 6 bleven in de studie en kregen vedolizumab om de 4 weken. Versterkte klinische respons werd waargenomen in week 10 en week 14 bij hogere percentages patiënten die met vedolizumab werden behandeld (respectievelijk 16% en 22%) dan patiënten die placebo kregen (respectievelijk 7% en 12%). Er was geen klinisch betekenisvol verschil in klinische remissie tussen de behandelingsgroepen op deze tijdpunten. Analyses van klinische remissie in week 52 bij patiënten die *non-responders* waren in week 6, maar die een respons bereikten in week 10 of week 14, duiden erop dat patiënten met de ziekte van Crohn die *non-responders* waren voordeel kunnen hebben van een dosis vedolizumab in week 10.

Patiënten die geen respons meer vertoonden op vedolizumab wanneer ze om de 8 weken werden behandeld in GEMINI 2, mochten deelnemen aan een open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de 4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 23% van de patiënten in week 28 en bij 32% van de patiënten in week 52.

Patiënten die een klinische respons bereikten na toediening van vedolizumab in week 0 en 2, die daarna gerandomiseerd werden naar placebo (gedurende 6 tot 52 weken) en geen respons meer vertoonden, mochten deelnemen aan het open-label vervolgonderzoek en kregen vedolizumab om de

4 weken. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt bij 46% van de patiënten na 28 weken en bij 41% van de patiënten na 52 weken.

In dit open-label vervolgonderzoek werden een klinische remissie en klinische respons waargenomen bij patiënten tot 196 weken.

Exploratieve analyse toonde aan dat klinisch betekenisvolle verbeteringen zijn waargenomen voor de groepen van vedolizumab om de 4 weken en om de 8 weken in GEMINI 2 en de verbeteringen waren significant groter dan bij de placebogroep tussen de aanvangsscores en de EQ-5D-score, EQ-5D VAS-score, totale IBDQ-score en IBDQ-subschalen van darmsymptomen en systemische functie in week 52.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Entyvio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van enkelvoudige dosis en meervoudige doses van vedolizumab zijn onderzocht bij gezonde personen en bij patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.

Bij patiënten die 300 mg vedolizumab kregen toegediend in de vorm van een 30 minuten durende, intraveneuze infusie in week 0 en 2, bedroegen in week 6 de gemiddelde serumdalconcentraties 27,9 mcg/ml (SD ± 15,51) bij colitis ulcerosa en 26,8 mcg/ml (SD ± 17,45) bij de ziekte van Crohn. In onderzoeken met vedolizumab i.v. kregen patiënten vanaf week 6 300 mg vedolizumab i.v. om de 8 of 4 weken. Bij patiënten met colitis ulcerosa bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 11,2 mcg/ml (SD ± 7,24) en 38,3 mcg/ml (SD ± 24,43). Bij patiënten met de ziekte van Crohn bedroegen de gemiddelde *steady-state* serumdalconcentraties respectievelijk 13,0 mcg/ml (SD ± 9,08) en 34,8 mcg/ml (SD ± 22,55).

Distributie

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat het distributievolume van vedolizumab ongeveer 5 liter is. De binding van vedolizumab aan plasma-eiwit is niet onderzocht. Vedolizumab is een therapeutisch monoklonaal antilichaam en verwacht wordt dat het niet aan plasma-eiwitten bindt.

Vedolizumab gaat niet door de bloed-hersenbarrière na intraveneuze toediening. Intraveneuze toediening van 450 mg vedolizumab is niet gedetecteerd in het cerebrospinaal vocht van gezonde personen.

Eliminatie

Farmacokinetische analyses van de populatie duiden erop dat vedolizumab een totale lichaamsklaring heeft van ongeveer 0,169 l/dag en een serumhalfwaardetijd van 24 dagen. De exacte eliminatieroute van vedolizumab is niet bekend. Uit farmacokinetische analyses van de populatie blijkt dat, hoewel een laag albuminegehalte, een hoger lichaamsgewicht en een voorafgaande behandeling met anti-TNF-geneesmiddelen de klaring van vedolizumab kunnen doen toenemen, de omvang van hun effecten niet als klinisch relevant moet worden beschouwd.

Lineariteit

Vedolizumab vertoonde lineaire farmacokinetiek bij serumconcentraties van meer dan 1 mcg/ml.

Speciale populaties

Op basis van farmacokinetische analyses van de populatie heeft leeftijd geen invloed op de klaring van vedolizumab bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn. Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van een nier- of leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van vedolizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Langetermijnonderzoek met vedolizumab bij dieren ter beoordeling van het carcinogene potentieel is niet uitgevoerd, omdat farmacologisch responsieve modellen op monoklonale antilichamen niet bestaan. In een farmacologisch responsieve soort (cynomolgus-apen) was er geen bewijs van cellulaire hyperplasie of systemische immunomodulatie die mogelijk kon worden geassocieerd met oncogenese in 13 en 26 weken durende toxicologische onderzoeken. Bovendien werden geen effecten van vedolizumab waargenomen op de proliferatieve snelheid of cytotoxiciteit van een humane tumorcellijn waarbij het $\alpha_4\beta_7$-integrine *in vitro* tot expressie wordt gebracht.

Er is geen specifiek dieronderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met vedolizumab. Er kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over de mannelijke voortplantingsorganen in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-apen. Door het ontbreken van binding van vedolizumab aan mannelijk voortplantingsweefsel bij de aap en de mens, en de intacte mannelijke vruchtbaarheid waargenomen bij β7-integrine-*knockout*-muizen, wordt niet verwacht dat vedolizumab een effect zal hebben op de mannelijke vruchtbaarheid.

Toediening van vedolizumab bij drachtige cynomolgus-apen tijdens het grootste deel van de dracht resulteerde niet in bewijs van effecten op teratogeniciteit, pre- of postnatale ontwikkeling bij jongen tot de leeftijd van 6 maanden. Op dag 28 na de geboorte werden lage gehaltes (< 300 mcg/l) vedolizumab gedetecteerd in de melk van 3 van 11 cynomolgus-apen die werden behandeld met 100 mg/kg vedolizumab, toegediend om de 2 weken, en niet bij dieren die 10 mg/kg kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
L-argininehydrochloride
Sucrose
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon is aangetoond gedurende 8 uur bij 2 °C – 8 °C.

De stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossing in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie in de infusiezak is aangetoond gedurende 12 uur bij 20 °C – 25 °C of 24 uur bij 2 °C – 8 °C. De gecombineerde stabiliteit bij gebruik van vedolizumab in de injectieflacon en infusiezak met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie bedraagt in totaal 12 uur bij 20 °C - 25 °C of 24 uur bij 2 °C – 8 °C.
Een 24-uurs periode kan voor de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon tot 8 uur bij 2 °C -8 °C en voor de verdunde oplossing in de infusiezak tot 12 uur bij 20 °C - 25 °C omvatten, maar de infusiezak dient gedurende de rest van de 24-uurs periode in de koelkast te worden bewaard (2 °C-8 °C).
Bewaar de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon of de verdunde oplossing in de infusiezak niet in de vriezer.

	Bewaarconditie	
	Koelkast 2 °C – 8 °C	20 °C – 25 °C
Gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon	8 uur	Niet bewaren[1]
Verdunde oplossing in natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	24 uur[2,3]	12 uur[2]

[1] Maximaal 30 minuten zijn toegestaan voor het reconstitueren.
[2] Bij deze tijdsduur wordt verondersteld dat de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk verdund wordt in de natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie en alleen in de infusiezak bewaard wordt. De tijd dat de gereconstitueerde oplossing eventueel in de injectieflacon werd bewaard, moet worden afgetrokken van de tijd dat de oplossing in de infusiezak mag worden bewaard.
[3] Deze periode kan bestaan uit maximaal 12 uur bij 20 °C – 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon (20 ml) van type 1-glas, voorzien van een rubberen stop en aluminium verzegeling, beschermd met een plastic dop.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie en infusie

1. Gebruik een aseptische techniek voor het bereiden van Entyvio oplossing voor intraveneuze infusie.
2. Verwijder de *flip-off*-dop van de injectieflacon en veeg schoon met een gaas met alcohol. Reconstitueer vedolizumab bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) met 4,8 ml steriel water voor injectie, met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
3. Breng de naald door het midden van de stop in de injectieflacon in en richt de stroom van de vloeistof op de wand van de injectieflacon om overmatige schuimvorming te voorkomen.
4. Draai de injectieflacon voorzichtig gedurende minstens 15 seconden rond. Niet krachtig schudden of omkeren.
5. Laat de injectieflacon maximaal 20 minuten bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) staan om te reconstitueren en om schuim te laten wegtrekken; ondertussen kan de injectieflacon worden rondgedraaid en geïnspecteerd worden of het is opgelost. Als het na 20 minuten niet volledig is opgelost, laat het dan nog 10 minuten verder oplossen.

6. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan verdunning visueel op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Een gereconstitueerde oplossing die geen kenmerkende kleur heeft of die deeltjes bevat, mag niet worden toegediend.
7. Zodra het product is opgelost, moet de injectieflacon voorzichtig 3 keer worden omgekeerd.
8. Trek onmiddellijk 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio op met een spuit met een naald van 21-25 gauge.
9. Voeg de 5 ml (300 mg) gereconstitueerde Entyvio toe aan 250 ml steriele natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie en meng de infusiezak voorzichtig (5 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie hoeft niet uit de infusiezak te worden opgetrokken voordat Entyvio wordt toegevoegd). Voeg geen andere geneesmiddelen toe aan de bereide infusieoplossing of de intraveneuze infusieset. Dien de infusieoplossing over een periode van 30 minuten toe (zie rubriek 4.2).

Na reconstitutie moet de infusieoplossing zo snel mogelijk worden gebruikt.

Een ongebruikt deel van de gereconstitueerde oplossing of infusieoplossing mag niet worden bewaard voor hergebruik.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/923/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014
Datum van laatste verlenging: 12 december 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 maart 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).