

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Villkor för begränsad subvention finns, välj fliken "Förpackningar" för att se villkor per förpackning

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg vedolizumab.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 60 mg vedolizumab.

Vedolizumab är en humaniserad, monoklonal IgG₁-antikropp, som produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vit till naturvit frystorkad kaka eller pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerös kolit

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Crohns sjukdom

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet som inte svarat tillfredsställande på, som uppvisat avtagande behandlingssvar eller som är intoleranta mot konventionell behandling eller en TNF α -antagonist (antagonist mot tumörnekrosfaktor alfa).

Pouchit

Entyvio är indicerat för behandling av vuxna patienter med pouchit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet, som har genomgått proktokolektomi med ileal reservoar (pouch) och anal anastomos på grund av ulcerös kolit och som inte svarat tillfredsställande, eller har uppvisat avtagande behandlingssvar, på antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in och övervakas av en specialistläkare med erfarenhet av diagnosticering och behandling av ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller pouchit (se avsnitt 4.4). Patienterna ska föras med bipacksedeln.

Dosering

Ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av vedolizumab administrerat som en intravenös infusion är 300 mg vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Behandlingen av patienter med ulcerös kolit bör avbrytas om inga tecken på positivt behandlingssvar har observerats vid vecka 10 (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter med avtagande behandlingssvar kan förbättras av att dosfrekvensen av intravenöst administrerat vedolizumab ökas till 300 mg var 4:e vecka.

För patienter som har svarat på behandlingen med vedolizumab kan behandlingen med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

Återupptagen behandling

Om behandlingen med intravenöst administrerat vedolizumab avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var 4:e vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 1 år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade

reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat vedolizumab är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Patienter med Crohns sjukdom som inte har svarat på behandlingen kan förbättras av en dos intravenöst administrerat vedolizumab vid vecka 10 (se avsnitt 4.4). Hos patienter som uppvisar ett positivt behandlingssvar ska behandlingen fortsätta att ges var 8:e vecka från och med vecka 14.

Behandlingen av patienter med Crohns sjukdom bör avbrytas om inga tecken på positivt behandlingssvar har observerats vid vecka 14 (se avsnitt 5.1).

Vissa patienter med avtagande behandlingssvar kan förbättras av att dosfrekvensen av Entyvio ökas till 300 mg var 4:e vecka.

För patienter som har svarat på behandlingen med vedolizumab kan behandling med kortikosteroider minskas eller avslutas enligt standardrutiner.

Återupptagen behandling

Om behandlingen med intravenöst administrerat vedolizumab avbryts och sedan behöver återupptas kan dosering var 4:e vecka övervägas (se avsnitt 5.1). I de kliniska prövningarna varade behandlingsavbrotten i upp till 1 år. Effekten återkom utan någon uppenbar ökning av biverkningar eller infusionsrelaterade

reaktioner under återupptagen behandling med vedolizumab (se avsnitt 4.8).

Pouchit

Den rekommenderade dosen av intravenöst administrerat vedolizumab är 300 mg administrerat som en intravenös infusion vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Behandling med vedolizumab ska sättas in parallellt med standardbehandling med antibiotika (t.ex. fyra veckor på ciprofloxacin) (se avsnitt 5.1).

Överväg att avbryta behandlingen om inga tecken på terapeutisk nytta ses efter 14 veckors behandling med vedolizumab.

Återupptagen behandling

Det finns inga data avseende återupptagen behandling hos patienter med pouchit.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Farmakokinetiska populationsanalyser visade inte på några ålderseffekter (se avsnitt 5.2)

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Vedolizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för vedolizumab för barn i åldern 0–17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, är endast avsett för intravenös användning. Det ska beredas och sedan spädas ytterligare innan det administreras intravenöst.

Entyvio 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, administreras som en intravenös infusion under 30 minuter. Patienterna ska övervakas under och efter infusionen (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva svåra infektioner som tuberkulos (tbc), sepsis, cytomegalovirus, listerios samt opportunistiska infektioner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenöst vedolizumab ska administreras i sjukvårdsmiljö där det finns utrustning för behandling av akuta överkänslighetsreaktioner, till exempel anafylaktiska reaktioner, om en sådan skulle uppkomma. Lämplig övervakning och stödjande medicinsk behandling ska finnas tillgängligt för omedelbar användning när vedolizumab administreras intravenöst. Alla patienter ska observeras kontinuerligt under varje infusion. Vid de första 2 infusionerna ska de också observeras under ca 2 timmar efter avslutad infusion med avseende på tecken och symtom på akuta överkänslighetsreaktioner. Vid de efterföljande infusionerna ska patienterna observeras under ca 1 timme efter avslutad infusion.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighetsreaktioner

I kliniska studier har infusionsrelaterade reaktioner (IRR) och överkänslighetsreaktioner rapporterats. Majoriteten av dessa var av lindrig till måttlig svårighetsgrad (se avsnitt 4.8).

Om en allvarlig IRR, anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig reaktion uppstår, måste behandlingen med Entyvio avslutas omedelbart och lämpliga åtgärder sättas in (t.ex. administrering av adrenalin och antihistamin) (se avsnitt 4.3).

Om en lindrig till måttlig IRR uppstår kan infusionshastigheten sänkas alternativt att infusionen avbryts och lämplig behandling sättas in. När den lindriga till måttliga IRR:en klingat av kan

infusionen återupptas. För att minimera riskerna för patienter som tidigare har drabbats av en lindrig till måttlig IRR mot vedolizumab ska förbehandling (t.ex. med antihistaminer, hydrokortison och/eller paracetamol) övervägas före nästa infusion (se avsnitt 4.8).

Infektioner

Vedolizumab är en tarmselektiv integrinantagonist utan någon identifierad systemisk immunosuppressiv aktivitet (se avsnitt 5.1).

Läkare ska vara medvetna om den potentiellt förhöjda risken för opportunistiska infektioner eller för infektioner mot vilka tarmen fungerar som en skyddande barriär (se avsnitt 4.8). Vedolizumab ska inte ges till patienter med aktiva, svåra infektioner förrän infektionen är under kontroll. Behandlingen kan behöva avbrytas för patienter som drabbas av en svår infektion under tiden de långtidsbehandlas med vedolizumab. Försiktighet ska iakttas då vedolizumab övervägs till patienter med en kontrollerad, kronisk, svår infektion eller hos patienter som tidigare har drabbats av återkommande svåra infektioner. Patienterna ska noga undersökas för infektioner före, under och efter behandlingen.

Vedolizumab är kontraindicerat för patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt 4.3). Innan behandlingen med vedolizumab påbörjas måste patienterna kontrolleras för tuberkulos i enlighet med befintliga lokala rutiner. Om latent tuberkulos diagnosticeras måste lämplig tuberkulosbehandling påbörjas i enlighet med lokala rekommendationer innan vedolizumab sätts in. Patienter som

diagnosticeras med tuberkulos under tiden som de behandlas med vedolizumab ska göra uppehåll i behandlingen tills tuberkulosinfektionen har eliminerats.

Vissa integrinantagonister och vissa systemiskt immunosuppressiva medel har associerats med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sällsynt och ofta dödlig opportunistisk infektion som orsakas av JC-viruset (John Cunningham-viruset). Genom att binda till $\alpha_4\beta_7$ -integrin som uttrycks på tarmsökande lymfocyter kan vedolizumab utverka en immunosuppressiv effekt specifikt i tarmen. Även om det inte observerades någon systemisk immunosuppressiv effekt hos friska försökspersoner är effekten på det systemiska immunsystemets funktion hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom inte känd.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska övervaka patienter som behandlas med vedolizumab för eventuella nya eller förvärrade neurologiska tecken och symtom på det sätt som beskrivs i läkarnas utbildningsmaterial och om sådana uppstår överväga remiss till neurolog. Om PML misstänks ska behandlingen med vedolizumab avbrytas och om det bekräftas ska behandlingen avslutas permanent.

Maligniteter

Risken för maligniteter är förhöjd hos patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Immunmodulerande läkemedel kan öka risken för maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tidigare och samtidig användning av biologiska läkemedel

Det finns inga data från kliniska prövningar med vedolizumab för patienter som tidigare har behandlats med natalizumab eller rituximab. Försiktighet ska iakttas då vedolizumab övervägs för dessa patienter.

Patienter som tidigare har exponerats för natalizumab ska normalt vänta i minst 12 veckor innan behandlingen med vedolizumab påbörjas, såvida inte patientens kliniska tillstånd indikerar något annat.

Det finns inga data från kliniska prövningar om samtidig användning av vedolizumab och biologiska immunosuppressiva medel. Användning av vedolizumab rekommenderas därför inte för sådana patienter.

Levande och orala vacciner

I en placebokontrollerad studie med friska försökspersoner gav en engångs dos på 750 mg vedolizumab ingen sänkning av det immuna skyddet mot hepatit B-virus hos försökspersoner som hade vaccinerats intramuskulärt med 3 doser rekombinant hepatit B-ytantigen. Försökspersoner som hade exponerats för vedolizumab hade sämre antikroppsutveckling efter att de hade fått ett avdödat, oralt koleravaccin. Effekten på andra orala och nasala vacciner är inte känd. Det rekommenderas att alla patienter har samtliga vaccinationer aktuella i enlighet med gällande riktlinjer för vaccinationer innan behandlingen med vedolizumab påbörjas. Patienter som behandlas med vedolizumab kan fortsätta att få icke-levande vacciner. Det finns inga data angående sekundär överföring av infektioner med levande vacciner hos patienter som får vedolizumab. Administrering av influensavaccin

ska ske via injektioner i linje med rutinmässig klinisk praxis. Andra levande vacciner får endast administreras samtidigt som vedolizumab om nyttan klart överväger riskerna.

Inducering av remission vid Crohns sjukdom

Inducering av remission vid Crohns sjukdom kan ta upp till 14 veckor hos vissa patienter. Orsaken till detta är inte helt känd och är möjligen relaterad till verkningsmekanismen. Detta bör beaktas, speciellt hos patienter som har svår sjukdomsaktivitet vid behandlingsstart och som inte tidigare har behandlats med TNF α -antagonister (se även avsnitt 5.1).

Explorativa analyser av subgrupper från de kliniska studierna vid Crohns sjukdom tyder på att vedolizumab som administreras till patienter utan samtidig behandling med kortikosteroider kan vara mindre effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än hos de patienter som redan får samtidig behandling med kortikosteroider (oavsett samtidig användning av immunmodulerare, se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Vedolizumab har studerats på vuxna patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom med samtidig behandling av kortikosteroider, immunmodulerare (azatioprin, 6-merkaptopurin och metotrexat) och aminosalicylater. Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att samtidig behandling med sådana ämnen inte har någon kliniskt betydande inverkan på vedolizumabs farmakokinetik.

Vedolizumab har administrerats samtidigt med antibiotika till vuxna patienter med pouchit (se avsnitt 5.1). Farmakokinetiken för vedolizumab hos patienter med pouchit har inte studerats (se avsnitt 5.2).

Vedolizumabs inverkan på farmakokinetiken för vanliga, samtidigt administrerade läkemedel har inte studerats.

Vaccinationer

Försiktighet ska iakttas då levande vacciner, och i synnerhet levande orala vacciner, ges samtidigt med vedolizumab (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och fortsätta göra det i minst 18 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av vedolizumab hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av vedolizumab undvikas under graviditet, såvida inte nyttan klart överväger eventuella risker för både modern och fostret.

Amning

Vedolizumab har uppmätts i bröstmjolk. Effekten av vedolizumab hos ammade spädbarn och effekterna på mjölkproduktionen är inte kända. I en amningsstudie på helammande kvinnor med aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som behandlades med vedolizumab, mättes koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk. Koncentrationen av vedolizumab i bröstmjolk var cirka 0,4 % till 2,2 % av maternell serumkoncentration som uppmätts i tidigare studier med vedolizumab. Den beräknade dagliga medeldosen av vedolizumab hos spädbarnet var 0,02 mg/kg/dag, vilket utgör cirka 21 % av viktjusterad daglig maternell medeldos.

Vid beslut om användning av vedolizumab till kvinnor som ammar ska behandlingens fördelar för modern och potentiella risker för barnet beaktas.

Fertilitet

Det finns inga data på vedolizumabs effekter på människors fertilitet. Fertilitetseffekter hos hanar och honor har inte formellt utvärderats i några djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vedolizumab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel har rapporterats hos ett litet antal av patienterna.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, bronkit, influensa och sinuit), huvudvärk, illamående, feber, trötthet, hosta och ledvärk.

Infusionsrelaterade reaktioner (med symtom såsom andnöd, bronkialspasm, urtikaria, vallningar, utslag, ökat blodtryck och högre hjärtfrekvens) har också rapporterats hos patienter som behandlats med vedolizumab.

Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar bygger på erfarenheter från kliniska studier och efter marknadsintroduktion och är ordnade efter systemorganklass. Inom systemorganklasserna anges biverkningarna under rubrikerna med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Lunginflammation

		<i>Clostridium difficile</i> -infektion Bronkit Gastroenterit Övre luftvägsinfektion Influensa Sinuit Faryngit <i>Herpes zoster</i>
	Mindre vanliga	Luftvägsinfektion Vulvovaginal candidiasis Oral candidiasis
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
Andningsvägarna, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta Nästäppa Hosta
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga	Analabscess Analsprickor Illamående Dyspepsi Förstoppning Utspänd buk Flatulens Hemorroider

		Rektal blödning*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag Klåda Eksem R odnad Nattliga svettningar Akne
	Mindre vanliga	Follikulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk
	Vanliga	Muskelspasmer Ryggsmärta Muskelsvaghet Trötthet Smärta i extremiteterna
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber Infusionsrelaterad reaktion (asteni* och obehag i bröstet*). Reaktioner vid infusionsstället (däribland: smärta och irritation vid infusionsstället)
	Mindre vanliga	Köldfrossa Köldkänsla
*Rapporterat i pouchit-studien EARNEST		

Beskrivning av valda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) fick 4 % av patienterna som behandlades med intravenöst administrerat vedolizumab och 3 % av de placebobehandlade patienterna en biverkning som prövaren definierade som en infusionsrelaterad reaktion (IRR) (se avsnitt 4.4). Ingen enskild föredragen term som rapporterades som en IRR förekom i en högre frekvens än 1 %. Majoriteten av IRR:er var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad och < 1 % av reaktionerna ledde till att behandlingen avbröts. De IRR:er som observerades gick i allmänhet tillbaka utan eller med minimal behandling efter infusionen. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna inträffade under de 2 första timmarna. Av de patienter som drabbades av infusionsrelaterade reaktioner hade de som fick intravenöst vedolizumab fler infusionsrelaterade reaktioner inom de 2 första timmarna jämfört med de på placebo som drabbades av infusionsrelaterade reaktioner. De flesta infusionsrelaterade reaktionerna var inte allvarliga och inträffade under infusionen eller inom den första timmen efter avslutad infusion.

En allvarlig IRR-biverkning rapporterades hos en patient med Crohns sjukdom i samband med den andra infusionen (symtomen som rapporterades inkluderade dyspné, bronkialspasm, urtikaria, vallningar, utslag, ökat blodtryck och högre hjärtfrekvens), men den behandlades framgångsrikt genom att infusionen avbröts och behandling med antihistamin och intravenöst hydrokortison sattes in. Hos patienter som fick intravenöst vedolizumab i vecka 0 och 2 och därefter placebo, observerades ingen ökad förekomst av IRR:er då intravenöst vedolizumab återinsattes efter att patienten slutat svara på behandlingen.

I den kontrollerade EARNEST-studien (pouchit) med intravenöst administrerat vedolizumab, rapporterades överkänslighetsreaktioner, inklusive IRR, hos 3 av 51 försökspersoner (5,9 %) i vedolizumabgruppen och hos 2 av 51 försökspersoner (3,9 %) i placebogruppen. Rapporterade termer inkluderar sår i munnen, svullnad, perifert ödem, obehag i bröstet, asteni, akut njurskada, obstruktiv lungsjukdom och värmevallningar. Samtliga biverkningar var lindriga till måttliga i intensitet och ingen bedömdes som allvarlig eller ledde till studieavbrott.

Infektioner

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) med intravenöst administrerat vedolizumab var infektionsfrekvensen 0,85 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,70 per patientår hos patienterna som fick placebo. Infektionerna utgjordes till största delen av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, sinuit och urinvägsinfektioner. De flesta patienterna fortsatte behandlingen med vedolizumab när infektion en gått tillbaka.

I de kontrollerade GEMINI 1- och 2-studierna med intravenöst administrerat vedolizumab var frekvensen allvarliga infektioner 0,07 per patientår hos patienterna som fick vedolizumab och 0,06 per patientår hos patienterna som fick placebo. Det förekom ingen signifikant ökning av förekomsten av allvarliga infektioner över tiden.

I den kontrollerade EARNEST-studien (pouchit) med intravenöst administrerat vedolizumab fick endast 1 av 51 försökspersoner (2,0 %) i vedolizumabgruppen en allvarlig infektion i form av

gastroenterit. Personen lades in på sjukhus för observation, återhämtade sig och fullföljde studien.

I kontrollerade och öppna studier (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) med vuxna patienter på intravenöst administrerat vedolizumab har allvarliga infektioner rapporterats, däribland tuberkulos, sepsis (vissa med dödlig utgång), salmonellasepsis, listeriameningit och cytomegaloviral kolit.

I kliniska studier med intravenöst administrerat vedolizumab (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) var infektionsfrekvensen högre hos patienter på vedolizumab och med BMI på 30 kg/m² eller mer, jämfört med de med BMI under 30 kg/m².

I kliniska studier med intravenöst administrerat vedolizumab (ulcerös kolit och Crohns sjukdom) rapporterades en något högre incidens av allvarliga infektioner hos patienter som fick vedolizumab och som tidigare behandlats med TNF α -antagonist, jämfört med patienter som inte tidigare behandlats med TNF α -antagonist.

Maligniteter

Totalt sett tyder inte resultaten från det kliniska programmet på att behandling med vedolizumab ger någon ökad risk för tumörsjukdomar, men antalet maligniteter var litet och långtidsexponeringen var begränsad. Långtidsstudier över säkerheten pågår.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Doser på upp till 10 mg/kg (ungefär 2,5 gånger den rekommenderade dosen) har administrerats intravenöst i kliniska prövningar. Ingen dosbegränsande toxicitet observerades i kliniska prövningar.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA33.

Verkningsmekanism

Vedolizumab är en tarmselektiv immunosuppressiv biologisk substans. Det är en humaniserad monoklonal antikropp som binder specifikt till $\alpha_4\beta_7$ -integrinet, vilket främst uttrycks på tarmsökande T-hjälparlymfocyter. Genom att binda till $\alpha_4\beta_7$ på vissa lymfocyter hämmar vedolizumab dessa cellers adhesion till

adhesionsmolekylen MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1), men inte deras adhesion till adhesionsmolekylen VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). MAdCAM-1 uttrycks framförallt på endotelceller i tarmen och spelar en avgörande roll för T-lymfocyternas målsökning mot vävnaden i mag-tarmkanalen. Vedolizumab varken binder till eller hämmar funktionen av $\alpha_4\beta_1$ - eller $\alpha_E\beta_7$ -integrinet.

$\alpha_4\beta_7$ -integrinet uttrycks på den delmängd minnes-T-hjälparlymfocyter som i första hand migrerar till mag-tarmkanalen och orsakar den inflammation som kännetecknar ulcerös kolit och Crohns sjukdom, vilka båda är kroniskt inflammatoriska och immunologiskt medierade mag-tarmtillstånd. Vedolizumab minskar inflammationen i mag-tarmkanalen hos patienter med ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller pouchit. Genom att hämma interaktionen mellan $\alpha_4\beta_7$ och MAdCAM-1 med hjälp av vedolizumab förhindras migreringen av tarmsökande minnes-T-hjälparlymfocyter genom kärlendotelet in i parenkymet hos icke-humana primater och en trefaldig ökning av dessa celler i perifert blod induceras. Den murina prekursor till vedolizumab mildrade inflammationen i mag-tarmkanalen hos silkesapor med kolit, en modell av ulcerös kolit.

Hos friska försökspersoner och patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom orsakar vedolizumab ingen ökning av neutrofiler, basofiler, eosinofiler, B-hjälparlymfocyter och cytotoxiska T-lymfocyter, totalt antal minnes-T-hjälparlymfocyter, monocyter eller naturliga mördarceller i perifert blod och ingen leukocytos har observerats.

Vedolizumab påverkade inte immunologisk kontroll och förekomsten av inflammation i det centrala nervsystemet vid en experimentell autoimmun encefalomyelit hos icke-humana primater, en djurmodell av multipel skleros. Vedolizumab påverkade inte det immuna svaret mot en antigenprovokation i hud och muskel (se avsnitt 4.4). I motsats till detta hämmade vedolizumab det immuna svaret vid en antigenprovokation i tarmen hos friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Under behandling med vedolizumab kan antikroppar mot vedolizumab utvecklas, varav de flesta är neutraliserande. Bildandet av antikroppar mot vedolizumab är kopplat till ökad clearance av vedolizumab och lägre frekvens klinisk remission.

Infusionsrelaterade reaktioner efter infusion av vedolizumab har rapporterats hos personer med antikroppar mot vedolizumab.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar där vedolizumab gavs intravenöst till patienter i doser från 2 till 10 mg/kg observerades > 95 % mättnad av $\alpha 4\beta 7$ -receptorerna på den grupp av cirkulerande lymfocyter som är involverade i tarmens immunkontroll.

Vedolizumab påverkade inte transporten av CD4+ och CD8+ till CNS, vilket konstaterades genom att kvoten CD4+/CD8+ var densamma före och efter administrering av vedolizumab till friska frivilliga försökspersoner. Dessa data överensstämmer med undersökningar hos icke-humana primater där det inte

observerades några effekter på det centrala nervsystemets immunologiska kontroll.

Klinisk effekt och säkerhet

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet av intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med ulcerös kolit med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (Mayo-poäng 6 till 12, med endoskop-delpoäng ≥ 2) påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter 6 och 52 veckor (GEMINI 1). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad konventionell behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonisten infliximab (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare tilläts.

För utvärderingen av effektmåtten vid vecka 6 randomiserades 374 patienter dubbelblindat (3:2) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. Primärt effektmått var andelen patienter som uppvisade ett kliniskt behandlingssvar i vecka 6 (definieras som en minskning av total Mayo-poäng med ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen, åtföljt av en minskning av delpoängen för rektal blödning med ≥ 1 poäng eller en absolut delpoäng för rektal blödning på ≤ 1 poäng). Tabell 2 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåtten.

Tabell 2. Effektnesultat från GEMINI 1 vid vecka 6

	Placebo	Vedolizumab i.v.
--	---------	------------------

Effektmått	n = 149	n = 225
Kliniskt svar	26 %	47 %*
Klinisk remission [§]	5 %	17 % [†]
Slemhinne­läkning [¶]	25 %	41 % [‡]

[†]p ≤ 0,001

[‡]p < 0,05

[§]Klinisk remission: Total Mayo-poäng ≤ 2 poäng och inga enskilda delpoäng > 1 poäng

[¶]Slemhinne­läkning: Mayo endoskopi-del­poäng ≤ 1 poäng

Vedolizumabs positiva effekter på klinisk respons, remission och slemhinne­läkning observerades både hos patienter som inte tidigare hade behandlats med någon TNFα-antagonist och de som inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar med en TNFα-antagonist.

I GEMINI 1 fick 2 patientgrupper vedolizumab vecka 0 och vecka 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhö­ll öppen be­hand­ling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 373 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande be­hand­lings­re­gimer med början i vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Med början i vecka 6 behövde patienterna som uppvisade ett kliniskt svar och fick kortikosteroid er inleda en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor.

Tabell 3 visar resultaten från utvärderingen av de primära och sekundära effektmåten.

Tabell 3. Effektergebnat från GEMINI 1 vid vecka 52

Effektmått	Placebo n = 126*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 122	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 125
Klinisk remission	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Varaktigt kliniskt svar [¶]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slemhinneleknin g	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Varaktig klinisk remission [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [∞]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppen innefattar dem som initialt fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och därefter randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†]p < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

[¶]Varaktigt kliniskt svar: Kliniskt svar i vecka 6 och 52

[#]Varaktig klinisk remission: Klinisk remission i vecka 6 och 52

[∞]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som inledde

kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var $n = 72$ för placebo, $n = 70$ för vedolizumab var 8:e vecka och $n = 73$ för vedolizumab var 4:e vecka

Explorativa analyser ger ytterligare data för de huvudsakliga subgrupper som studerats. Ungefär en tredjedel av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat. Bland dessa patienter hade 37 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 35 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 5 % som fick placebo uppnått klinisk remission vecka 52. En varaktig klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slemhinneläkning (42 %, 48 %, 8 %), varaktig klinisk remission (21 %, 13 %, 3 %) och kortikosteroidfri klinisk remission (23 %, 32 %, 4 %) observerades i den grupp som tidigare inte hade svarat på behandling med TNF α -antagonist och som behandlades med vedolizumab var 8:e vecka, vedolizumab var 4:e vecka respektive placebo.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor fick vara kvar i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Kliniskt svar mätt med partiell Mayo Score-skala uppnåddes i vecka 10 och vecka 14 av en större andel patienter behandlade med vedolizumab (32 % respektive 39 %) jämfört med patienter på placebo (15 % respektive 21 %).

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 25 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och i vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab i vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara, fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 45 % av patienterna klinisk remission i vecka 28 och 36 % av patienterna i vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades fördelarna med vedolizumab, mätt med partiell Mayo Score, såsom klinisk remission och kliniskt svar i upp till 196 veckor.

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) utvärderades med hjälp av IBDQ-frågeformuläret, ett sjukdomsspecifikt mätverktyg, samt de allmänna verktygen SF36 och EQ5D. Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab. Förbättringarna var signifikant större än för placebogrupper vid vecka 6 och 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, samtliga delpoäng i IBDQ (symtom från tarmen, systemisk funktion, känslomässig funktion och social funktion) och samtliga delpoäng i SF36, däribland övergripande fysisk funktion, PCS (Physical Component Summary), och övergripande mental funktion, MCS (Mental Component Summary).

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med Crohns sjukdom med måttlig till svår sjukdomsaktivitet (aktivitetsindex, CDAI, 220 till 450 poäng) utvärderades i 2 studier (GEMINI 2 och 3). Patienterna som rekryterades hade genomgått minst 1 misslyckad behandling, t.ex. med kortikosteroider, immunmodulerare och/eller TNF α -antagonist

er (däribland primära non-responders). Samtidig behandling med stabila doser av perorala kortikosteroider, immunmodulerare och antibiotika tilläts.

GEMINI 2-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effektmått efter vecka 6 och vecka 52. Patienterna (n = 368) randomiserades dubbelblindat (3:2) till att få 2 doser vedolizumab 300 mg eller placebo i vecka 0 och vecka 2. De 2 primära effektmåtten var andelen patienter i klinisk remission (definierades som CDAI-poäng ≤ 150) vecka 6 och andelen patienter med bättre kliniskt svar (definierades som ≥ 100 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) vecka 6 (se Tabell 4).

GEMINI 2 omfattade 2 patientgrupper som fick vedolizumab vecka 0 och 2. Patienterna i grupp 1 randomiserades dubbelblindat till att få antingen vedolizumab 300 mg eller placebo, medan patienterna i grupp 2 erhöll öppen behandling med vedolizumab 300 mg. För att utvärdera effekten efter 52 veckor randomiserades 461 patienter från grupp 1 och 2 som hade behandlats med vedolizumab och uppnått ett kliniskt svar (definierades som ≥ 70 poäng minskning av CDAI jämfört med baslinjen) efter 6 veckor på ett dubbelblindat sätt (1:1:1) till en av följande behandlingsregimer med början vecka 6: vedolizumab 300 mg var 8:e vecka, vedolizumab 300 mg var 4:e vecka eller placebo var 4:e vecka. Patienterna som uppvisade kliniskt svar i vecka 6 fick börja en period med kortikosteroidnedtrappning. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 52 veckor (se Tabell 5).

GEMINI 3 var en andra randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utvärderade effekten i vecka 6 och

vecka 10 hos den subgrupp patienter som tidigare inte uppnått ett tillfredsställande behandlingssvar varken vid minst 1 konventionell behandling eller vid behandling med en TNF α -antagonist (inklusive primära non-responders) samt hos hela patientgruppen, vilket även innefattade patienter som tidigare inte uppnått tillfredsställande behandlingssvar vid minst 1

konventionell behandling och som var naiva för behandling med en TNF α -antagonist. Patienter (n = 416), av vilka ungefär 75 % hade behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat, randomiserades dubbelblindat (1:1) till att få vedolizumab 300 mg eller placebo vecka 0, 2 och 6. Primärt effektmått var andelen patienter i klinisk remission efter 6 veckor hos gruppen som tidigare hade behandlats med en TNF α -antagonist utan tillfredsställande resultat. Explorativa analyser visade att det föreligger kliniskt betydelsefulla resultat även om det primära effektmåttet inte uppfylldes, vilket kan utläsas i Tabell 4.

Tabell 4. Effektergebnat från GEMINI 2 och 3-studierna vid vecka 6 och vecka 10

Studie Effektmått	Placebo	Vedolizumab i.v.
GEMINI 2-studien		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Förstärkt kliniskt svar, vecka 6		
Totalt	26 % (n = 148)	31 % [†] (n = 220)

Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Förändring av serum-CRP från baslinjen till vecka 6, medianvärde		
Totalt [‡]	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
GEMINI 3-studien		
Klinisk remission, vecka 6		
Totalt [‡]	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶	12 % (n = 157)	15 % [§] (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Klinisk remission, vecka 10		
Totalt	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er) Ihållande klinisk remission ^{#¶}	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Totalt	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Svikt vid TNF α -antagonist(er)-behandling ¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNF α -antagonist(er)	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)

Bättre kliniskt svar, vecka 6		
Totalt [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Svikt vid TNFα-antagonist(er)-behandling [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Behandlingsnaiva för TNFα-antagonist(er) [^]	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

[†]ej statistiskt signifikant

[‡]sekundärt effektmått, vilket ska betraktas som explorativt genom det förspecifierade statistiska testförfarandet

[§]ej statistiskt signifikant, de andra effektmåtten testades därför inte statistiskt

[¶]n = 157 för placebo och n = 158 för vedolizumab

[#]ihållande klinisk remission: klinisk remission i vecka 6 och 10

[^]explorativt effektmått

Tabell 5. Effektergebnat från GEMINI 2 i vecka 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab i.v. var 8:e vecka n = 154	Vedolizumab i.v. var 4:e vecka n = 154
Klinisk remission	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Förstärkt kliniskt svar	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Kortikosteroidfri klinisk remission [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]

Varaktigt klinisk remission [¶]	14 %	21 %	16 %
--	------	------	------

*Placebogruppen innefattar dem som fick vedolizumab i vecka 0 och vecka 2, och randomiserades till att få placebo från vecka 6 till och med vecka 52.

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§]Kortikosteroidfri klinisk remission: Patienter som använde perorala kortikosteroider vid baslinjen och som påbörjade kortikosteroidnedtrappning i vecka 6 och var i klinisk remission i vecka 52. Patientantalet var n = 82 för placebo, n = 82 för vedolizumab var 8:e vecka och n = 80 för vedolizumab var 4:e vecka

[¶]Ihållande klinisk remission: Klinisk remission vid ≥ 80 % av studiebesöken, däribland slutbesöket (vecka 52)

Effekten av samtidig användning av kortikosteroider och immunmodulerare på inducering av remission för vedolizumab undersöktes genom explorativa analyser. Kombinationsbehandling, främst vid samtidig användning av kortikosteroider, visade sig vara mer effektivt för inducering av remission vid Crohns sjukdom än behandling med endast vedolizumab eller samtidig användning av immunmodulerare, vilket uppvisade en mindre skillnad jämfört med placebo avseende remissionsfrekvens. Frekvensen för klinisk remission i GEMINI 2, vid vecka 6 var 10 % (skillnad mot placebo 2 %, 95 % KI: -6, 10) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 14 %, 95 % KI: 1, 29) när vedolizumab administreras samtidigt som kortikosteroider. I GEMINI 3, vid vecka 6 och 10 var frekvensen för klinisk remission 18 % (skillnad mot placebo 3 %, 95 % KI: -7, 13)

respektive 22 % (skillnad mot placebo 8 %, 95 % KI: -3, 19) när vedolizumab administrerades utan kortikosteroider jämfört med 20 % (skillnad mot placebo 11 %, 95 % KI: 2, 20) respektive 35 % (skillnad mot placebo 23 %, 95 % CI: 12, 33) när vedolizumab administrerades samtidigt som kortikosteroider. Dessa effekter sågs oavsett om immunmodulerare administrerades samtidigt eller inte.

Explorativa analyser ger ytterligare data över de centrala subgrupper som studeras. I GEMINI 2 hade ungefär hälften av patienterna tidigare drabbats av behandlingssvikt på en TNF α -antagonist. Bland dessa patienter hade 28 % som fick vedolizumab var 8:e vecka, 27 % som fick vedolizumab var 4:e vecka och 13 % som fick placebo uppnått klinisk remission i vecka 52. Förstärkt klinisk respons uppnåddes hos 29 %, 38 % respektive 21 % av patienterna och kortikosteroidfritt kliniskt svar uppnåddes hos 24 %, 16 % respektive 0 %.

Patienter som inte hade svarat på behandlingen efter 6 veckor i GEMINI 2 fick kvarstå i studien och fick vedolizumab var 4:e vecka. Förstärkt klinisk respons observerades i vecka 10 och vecka 14 för en större andel patienter på vedolizumab (16 % respektive 22 %) jämfört med patienter på placebo (7 % respektive 12 %). Det förelåg ingen kliniskt betydelsefull skillnad avseende klinisk remission mellan behandlingsgrupperna vid dessa tidpunkter. Analyser av klinisk remission i vecka 52 hos patienter som var non-responders vecka 6, men som hade svarat på behandlingen vecka 10 eller vecka 14 tyder på att patienter med Crohns sjukdom som inledningsvis är non-responders, kan få en positiv effekt av vedolizumab vecka 10.

Patienter som slutade svara på vedolizumab när de behandlades var 8:e vecka i GEMINI 2 fick börja i en öppen förlängningsstudie där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 23 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 32 % av patienterna vecka 52.

Patienter som svarade på behandlingen efter att ha fått vedolizumab vecka 0 och vecka 2 och därefter randomiserats till att få placebo (under vecka 6 till 52) och då slutat svara fick börja i den öppna förlängningsstudien där de fick vedolizumab var 4:e vecka. Hos dessa patienter uppnådde 46 % av patienterna klinisk remission vecka 28 och 41 % av patienterna vecka 52.

I denna öppna förlängningsstudie observerades klinisk remission och klinisk respons hos patienterna i upp till 196 veckor.

Explorativa analyser visar kliniskt betydelsefulla förbättringar för de grupper som fick vedolizumab var 4:e vecka och var 8:e vecka i GEMINI 2. Förbättringarna var signifikant större än för placebogrupperna från baslinjen till vecka 52 mätt med EQ5D- och EQ5D-VAS-poäng, total IBDQ-poäng och IBDQ-delpoäng för symtom från tarmen och systemisk funktion.

Pouchit

Effekt och säkerhet med intravenöst administrerat vedolizumab för behandling av vuxna patienter med kronisk pouchit påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (EARNEST) där effekten utvärderades vecka 14 och vecka 34. Inkluderade patienter hade genomgått proktokolektomi med anläggande av ileoanal reservoar på grund av ulcerös kolit minst ett år före

randomiseringen och hade utvecklat kronisk pouchit (definierad som antibiotikaberoende, (upprepade behandling) eller antibiotikarefraktär), med en mPDAI-poäng (modified Pouchitis Disease Activity Index) vid baslinjen på ≥ 5 och endoskopisk delpoäng på ≥ 2 . Samtliga patienter fick samtidig antibiotikabehandling med ciprofloxacin 500 mg två gånger dagligen från behandlingens början till och med vecka 4. Patienterna fick extra antibiotikakurer under studien vid behov, inklusive vid uppblossande pouchit.

Patienterna (n = 102) randomiserades (1:1) till antingen intravenöst administrerat vedolizumab 300 mg eller intravenöst placebo vecka 0, 2 och 6, och därefter var 8:e vecka till vecka 30. Primärt effektmått var klinisk remission (definierat som en mPDAI-poäng på < 5 och en minskning av total mPDAI-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen) vid vecka 14. Tabell 6 visar resultaten för de primära och sekundära effektmåten vecka 14 och tabell 7 visar resultaten för de sekundära effektmåten vecka 34.

Tabell 6. Effektergebnat från EARNEST vecka 14

Effektmått	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Skilnad Vedolizumab-Pla cebo (95 % KI) [procentenheter]
Klinisk remission*	9,8 %	31,4 % [†]	21,6 (4,9; 37,5)
PDAI-remission [‡]	9,8 %	35,3 %	25,5 (8,0; 41,4)
Kliniskt svar ^{§¶}	33,3 %	62,7 %	29,4 (8,0; 47,6)

*Klinisk remission definieras som mPDAI-poäng < 5 och en minskning av total mPDAI-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen

[†] $p < 0,05$

[‡]PDAI-remission definieras som PDAI-poäng < 7 och en minskning av PDAI-poäng på ≥ 3 poäng från baslinjen

[§]Kliniskt svar definieras som en minskning av mPDAI-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen

Tabell 7. Effektnät från EARNEST vecka 34

Effektmått	Placebo n = 51	Vedolizumab i.v. n = 51	Skilnad Vedolizumab-Pla cebo (95 % KI) [procentenheter]
Klinisk remission*	17,6 %	35,3 %	17,6 (0,3; 35,1)
PDAI-remission [‡]	17,6 %	37,3 %	19,6 (1,9; 37,0)
Kliniskt svar [§]	29,4 %	51,0 %	21,6 (1,9; 39,8)

*Klinisk remission definieras som mPDAI-poäng < 5 och en minskning av total mPDAI-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen

[‡]PDAI-remission definieras som PDAI-poäng < 7 och en minskning av PDAI-poäng på ≥ 3 poäng från baslinjen

[§]Kliniskt svar definieras som en minskning av mPDAI-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen

Omkring två tredjedelar av patienterna hade tidigare behandlats med en TNF α -antagonist (33 i vedolizumabgruppen och 31 i placebogruppen) för ulcerös kolit eller pouchit. Av dessa patienter

uppnådde 33,3 % i vedolizumabgruppen klinisk remission vecka 14 jämfört med 9,7 % i placebogruppen.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för vedolizumab för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för ulcerös kolit, Crohns sjukdom och pouchit (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för enskilda och upprepade doser av vedolizumab har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Farmakokinetiken för vedolizumab har inte studerats hos patienter med pouchit, men förväntas vara likartad den hos patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit eller Crohns sjukdom.

Hos patienter som fick 300 mg vedolizumab som en 30 minuter lång intravenös infusion vecka 0 och 2 var de genomsnittliga dalkoncentrationerna i vecka 6 27,9 mikrog/ml (SD $\pm$ 15,51) vid ulcerös kolit och 26,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 17,45) vid Crohns sjukdom. I studier med intravenöst administrerat vedolizumab fick patienterna 300 mg vedolizumab intravenöst var 8:e eller var 4:e vecka från och med vecka 6. Hos patienter med ulcerös kolit var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 11,2 mikrog/ml (SD $\pm$ 7,24) respektive 38,3 mikrog/ml (SD $\pm$ 24,43).

Hos patienter med Crohns sjukdom var de genomsnittliga jämviktsdalkoncentrationerna i serum 13,0 mikrog/ml (SD $\pm$ 9,08) respektive 34,8 mikrog/ml (SD $\pm$ 22,55).

Distribution

Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att vedolizumabs distributionsvolym är ungefär 5 liter. Vedolizumabs plasmaproteinbindning har inte utvärderats. Vedolizumab är en terapeutisk monoklonal antikropp och förväntas inte binda till plasmaproteiner.

Vedolizumab passerar inte blod-hjärnbarriären efter intravenös administrering. Då 450 mg vedolizumab administrerades intravenöst detekterades det inte i cerebrospinalvätskan hos friska försökspersoner.

Eliminering

Populationsfarmakokinetiska analyser baserade på intravenösa och subkutana data tyder på att clearance av vedolizumab är cirka 0,162 l/dag (linjär eliminering), och halveringstiden i serum 26 dagar. Exakt hur elimineringen av vedolizumab går till är inte känt. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att även om låga albuminnivåer, högre kroppsvikt och tidigare behandling med TNF-hämmare kan öka elimineringen av vedolizumab betraktas storleksordningen på dessa effekter inte vara kliniskt relevanta.

Linjäritet

Vedolizumab uppvisade linjär farmakokinetik vid serumkoncentrationer högre än 1 mikrog/ml.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder inte påverkar elimineringen av vedolizumab hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. Ålder förväntas inte påverka eliminering av vedolizumab hos patienter med pouchit. Det har inte utförts några formella studier för att undersöka effekterna av nedsatt njur- eller leverfunktion på vedolizumabs farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Det har inte utförts några långtidsstudier av vedolizumab i djurmodeller för utvärdering av dess karcinogenicitet, eftersom det inte finns några modeller för farmakologiskt svar mot monoklonala antikroppar. Hos en farmakologiskt responsiv art (makaker) fann man inga belägg för cellulär hyperplasi eller systemisk immunmodulering som skulle kunna förknippas med onkogenes i 13 och 26 veckor långa toxikologistudier. Det observerades inte heller några effekter av vedolizumab på den proliferativa hastigheten eller cytotoxiciteten hos en human tumörcellinje som uttryckte $\alpha_4\beta_7$ -integrin *in vitro*.

Det har inte utförts några specifika fertilitetsstudier med vedolizumab. Från upprepade studier av allmäntoxicitet hos makaker går det inte att dra några definitiva slutsatser om de

manliga reproduktionsorganen. Givet det faktum att vedolizumab inte binder till reproduktionsvävnad hos makaker och människor samt att hanmöss med en β_7 -integrin-knockoutgen fortfarande var fertila, förväntas vedolizumab inte påverka mäns fertilitet.

Administrering av vedolizumab till dräktiga makaker under större delen av dräktigheten ledde inte till några effekter på teratogenicitet, prenatal eller postnatal utveckling hos ungarna upp till 6 månaders ålder. Låga nivåer (< 300 mikrog/l) av vedolizumab uppmättes i bröstmjölken dag 28 efter förlossningen 3 av 11 makaker som behandlats med 100 mg/kg vedolizumab varannan vecka, men inte hos makaker som fick 10 mg/kg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin

L-histidinmonohydroklorid

L-argininhydroklorid

Sackaros

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Den beredda lösningens stabilitet vid användning i injektionsflaska har påvisats i 8 timmar vid 2–8 °C. Den utspädda lösningens

stabilitet vid användning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning i en infusionspåse har påvisats i 12 timmar vid 20–25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. Kombinerad stabilitet av vedolizumab vid användning i injektionsflaska och infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning, är totalt 12 timmar vid 20–25 °C eller 24 timmar vid 2–8 °C. En 24-timmarsperiod kan innefatta upp till 8 timmar vid 2–8 °C för beredd lösning i injektionsflaska och upp till 12 timmar vid 20–25 °C för utspädd lösning i infusionspåse men infusionspåsen måste förvaras i kylskåp (2–8 °C) under resten av 24-timmarsperioden. Beredd lösning i injektionsflaska eller utspädd lösning i infusionspåse får ej frysas.

	Förvaringsanvisningar	
	Kylskåp (2–8 °C)	20–25 °C
Beredd lösning i injektionsflaska	8 timmar	Får inte förvaras ¹
Utspädd lösning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning	24 timmar ^{2,3}	12 timmar ²

¹ Upp till 30 minuter medges för beredning

² Denna tid utgår från antagandet att den beredda lösningen genast späds ut i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och förvaras endast i infusionspåse. All tid som den beredda lösningen förvaras i injektionsflaska ska subtraheras från tiden som lösningen kan förvaras i infusionspåse.

³ Denna period kan innefatta upp till 12 timmar vid 20–25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska av typ-I glas (20 ml) med gummipropp och aluminiumförsegling skyddad av en plasthätta.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Anvisningar för beredning och infusion

1. Använd aseptisk teknik vid beredning av Entyvio-lösning för intravenös infusion.
2. Tryck av snäpplocket från injektionsflaskan och torka av med en alkoholservett. Bered vedolizumab med 4,8 ml sterilt vatten för injektionsvätska vid rumstemperatur (20–25 °C) med hjälp av en spruta med en 21-25 gauge kanyl.
3. Tryck in kanylen i injektionsflaskan genom mitten av gummiproppen och rikta vätskestrålen mot injektionsflaskans vägg för att undvika kraftig skumbildning.
4. Snurra flaskan försiktigt i minst 15 sekunder. Undvik att skaka flaskan kraftigt eller att vända den upp och ned.
5. Låt flaskan vila i upp till 20 minuter vid rumstemperatur (20–25 °C) för att låta upplösningen fullbordas och för att eventuellt

skum ska lägga sig; snurra flaskan och inspektera upplösningen under tiden. Om pulvret inte är helt löst efter 20 minuter, vänta i ytterligare 10 minuter.

6. Kontrollera den beredda lösningen visuellt för partiklar och missfärgning innan den späds ut. Lösningen ska vara klar eller opalskimrande, färglös till ljus gul och fri från partiklar. Beredd lösning med ovanlig färg eller som innehåller partiklar får inte administreras.
7. Vänd försiktigt injektionsflaskan upp och ned 3 gånger efter utspädningen.
8. Dra genast upp 5 ml (300 mg) beredd Entyvio med en spruta med en 21-25 gauge kanyl.
9. Tillsätt de 5 ml (300 mg) beredd Entyvio till 250 ml steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning och blanda varsamt lösningen i infusionspåsen (man behöver inte avlägsna 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning från infusionspåsen innan Entyvio tillsätts). Tillsätt inte andra läkemedel till den beredda infusionslösningen eller intravenösa infusionssetet. Administrera infusionslösningen under 30 minuter (se avsnitt 4.2).

När infusionslösningen är beredd ska den användas så snart som möjligt.

Spara inte oanvänd beredd lösning eller infusionslösning för återanvändning.

Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/923/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 22 maj 2014

Förnyat godkännande: 12 december 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2023 Ytterligare information om detta läkemedel finns på
Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.