KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 "Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENTYVIO® 300 mg İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 300 mg vedolizumab içerir.

Sulandırılarak hazırlandıktan sonra her mL'si 60 mg vedolizumab içerir.

Vedolizumab, insan $\alpha_4\beta_7$ integrine bağlanan bir insan IgG_1 monoklonal antikordur ve rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin hamsterı over (CHO) hücrelerinde üretilir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz.

Beyaz ile kırık beyaz arası renkte, liyofilize kek veya toz.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

<u>Ülseratif kolit</u>
ENTYVIO, konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNFα) antagonisti ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan, yanıtı kaybeden ya da bu tedavileri tolere edemeyen orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit hastası yetişkinlerin tedavisinde endikedir.

<u>Crohn hastalığı</u>
ENTYVIO, konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNFα) antagonisti ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan, yanıtı kaybeden ya da bu tedavileri tolere edemeyen orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ENTYVIO tedavisi, ülseratif kolit veya Crohn hastalığının tanı ve tedavisinde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Hastalara Kullanma Talimatı verilmelidir.

Pozoloji:

Ülseratif kolit

ENTYVIO'nun önerilen doz rejimi sıfır, iki ve altıncı haftalarda ve sonrasında her sekiz haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 300 mg'dır.

10. hafta itibariyle terapötik fayda yönünde bir kanıt olmadığı takdirde ülseratif kolit hastalarında tedaviye devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedaviye yanıtlarında düşüş yaşayan bazı hastalar, dört haftada bir ENTYVIO 300 mg olacak şekilde yapılacak doz sıklığındaki artıştan fayda görebilirler.

ENTYVIO tedavisine yanıt veren hastalarda, bakım standartları ile uyumlu olarak kortikosteroid dozu azaltılabilir veya kesilebilir.

Tekrar tedavi
Eğer tedaviye ara verildiyse ve ENTYVIO ile tedaviye tekrar başlanması gerekiyorsa, dört haftada bir doz uygulaması düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda tedaviye verilen aralar bir yıla kadar uzamıştır. Vedolizumab ile tekrar tedavi sırasında advers reaksiyonlarda ya da infüzyon ile ilişkili reaksiyonların (İİR'lerin) sıklığında belirgin bir artış olmaksızın etkililik tekrar elde edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Crohn hastalığı

ENTYVIO'nun önerilen doz rejimi sıfır, iki ve altıncı haftalarda ve sonrasında her sekiz haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 300 mg'dır.

Tedaviye yanıt vermeyen Crohn hastaları, 10. haftadaki ENTYVIO dozundan fayda görebilirler (bkz. Bölüm 4.4). Yanıt veren hastalarda 14. haftadan itibaren sekiz haftada bir tedaviye devam edilmelidir. 14. hafta itibariyle terapötik fayda yönünde bir kanıt görülmediği takdirde Crohn hastalarında tedaviye devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedaviye yanıtlarında düşüş yaşayan bazı hastalar, dört haftada bir ENTYVIO 300 mg olacak şekilde yapılacak doz sıklığındaki artıştan fayda görebilirler.

ENTYVIO tedavisine yanıt veren hastalarda, bakım standartları ile uyumlu olarak kortikosteroid dozu azaltılabilir veya kesilebilir.

Tekrar tedavi
Eğer tedaviye ara verildiyse ve ENTYVIO ile tedaviye tekrar başlanması gerekiyorsa, dört haftada bir doz uygulaması düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda tedaviye verilen aralar bir yıla kadar uzamıştır. Vedolizumab ile tekrar tedavi sırasında advers reaksiyonlarda ya da infüzyon ile ilişkili reaksiyonların (İİR'lerin) sıklığında belirgin bir artış olmaksızın etkililik tekrar elde edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Uygulama şekli:
ENTYVIO yalnızca intravenöz kullanım içindir. Sulandırılarak kullanıma hazırlanmalı ve intravenöz kullanım öncesinde tekrar seyreltilmelidir.

ENTYVIO intravenöz infüzyon yoluyla 30 dakikalık bir sürede uygulanır. Hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

ENTYVIO'nun sulandırılması ve uygulanması öncesinde seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
ENTYVIO bu hasta popülasyonlarında incelenmemiştir. Herhangi bir doz önerisinde bulunulamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Vedolizumabın 0 ile 17 yaş arası çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Popülasyon farmakokinetiği analizleri yaşın herhangi bir etkisini göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Tüberküloz, sepsis, sitomegalovirüs, listeriyoz gibi aktif ciddi enfeksiyonlar ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi fırsatçı enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravenöz vedolizumab, ortaya çıkması durumunda anafilaksi dahil akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarını yönetebilecek şekilde donanımlı olan bir sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır. İntravenöz vedolizumab verilirken uygun izleme ve tıbbi destek önlemleri hemen kullanıma hazır şekilde ulaşılabilir olmalıdır.

Tüm hastalar her bir infüzyon süresince kesintisiz olarak izlenmelidir. İlk iki infüzyonda, hastalar infüzyon tamamlandıktan sonra yaklaşık 2 saat süreyle akut aşırı duyarlılık reaksiyonları belirti ve bulguları açısından izlenmelidir. Sonraki tüm infüzyonlarda hastalar infüzyon tamamlandıktan sonra yaklaşık 1 saat süreyle izlenmelidir.

<u>İzlenebilirlik</u>
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

<u>İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (İİR) ve aşırı duyarlılık reaksiyonları</u>

Klinik çalışmalarda, İİR ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiş olup bunların çoğunluğunun şiddeti hafif ila orta derecede olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer şiddetli bir İİR, anafilaktik reaksiyon veya başka bir şiddetli reaksiyon ortaya çıkarsa ENTYVIO uygulaması derhal durdurulmalıdır ve uygun tedavi başlatılmalıdır (örn., epinefrin ve antihistaminikler) (bkz. Bölüm 4.3).

Eğer hafif ila orta dereceli bir İİR meydana gelirse infüzyon hızı düşürülebilir veya infüzyon kesilebilir ve uygun tedavi başlatılabilir. Hafif ila orta dereceli İİR kaybolduğunda infüzyona devam edilir. Hekimler, hafif ila orta dereceli İİR öyküsü olan hastalarda, bu tip hastaların risklerini en aza indirgemek adına bir sonraki infüzyondan önce ön tedaviyi göz önünde bulundurmalılardır (örn., antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol ile) (bkz. Bölüm 4.8).

Enfeksiyonlar

Vedolizumab, tanımlanmış bir sistemik bağışıklık baskılayıcı aktivitesi olmayan, bağırsak selektivitesine sahip bir integrin antagonistidir (bkz. Bölüm 5.1).

Hekimler fırsatçı enfeksiyonların veya bağırsağın savunma bariyeri görevi gördüğü enfeksiyonların riskindeki potansiyel artışın farkında olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Aktif, şiddetli enfeksiyonları olan hastalarda bu enfeksiyonlar kontrol altına alınana kadar ENTYVIO tedavisi başlatılmamalıdır ve ENTYVIO ile kronik tedavi gördükleri sırada şiddetli enfeksiyonun geliştiği hastalarda hekimler tedaviyi durdurmayı dikkate almalıdır. Kontrol altına alınmış kronik şiddetli enfeksiyonu olan ya da nüks eden şiddetli enfeksiyon öyküsü olan hastalarda vedolizumab kullanımı değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalar enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

Aktif tüberkülozu olan hastalarda ENTYVIO kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Vedolizumab ile tedaviye başlanmadan önce hastalar, yerel uygulamalar doğrultusunda tüberküloz taramasından geçmelidir. Eğer latent tüberküloz tanısı konursa, vedolizumab tedavisine başlanmadan önce yerel uygulamalar doğrultusunda anti-tüberküloz tedavisi ile uygun tedaviye başlanmalıdır. Vedolizumab tedavisi görmekteyken tüberküloz tanısı konan hastalarda, tüberküloz enfeksiyonu giderilene kadar vedolizumab tedavisi durdurulmalıdır.

Bazı integrin antagonistleri ve bazı sistemik bağışıklık baskılayıcı ajanlar, John Cunningham (JC) virüsünün neden olduğu nadir ve sıklıkla ölümle sonuçlanan fırsatçı bir enfeksiyon olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ile ilişkilendirilmiştir. Vedolizumab, bağırsağa geri göçen lenfositler üzerinde eksprese olan $\alpha_4\beta_7$ integrine bağlanarak bağırsağa spesifik olarak bağışıklık baskılayıcı etki ortaya koyar. Sağlıklı gönüllülerde herhangi bir sistemik bağışıklık baskılayıcı etki belirtilmemiş olmakla birlikte, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan kişilerde sistemik bağışıklık işlevi üzerindeki etki bilinmemektedir.

Hekimler, vedolizumab tedavisi görmekte olan hastaları hekim eğitim materyallerinde tanımlandığı üzere yeni başlayan veya kötüleşen nörolojik belirtiler ve bulgular açısından izlemelidir ve bunların ortaya çıkması halinde nörolojiye sevk etmeyi düşünmelidir. PML'den

şüphe ediliyorsa, vedolizumab tedavisi durdurulmalı ve tanı doğrulandığı takdirde tedavi bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir.

Maligniteler

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olanlarda malignite riski artmıştır. Bağışıklık sistemini düzenleyici tıbbi ürünler malignite riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Öncesinde veya eş zamanlı olarak biyolojik ürün kullanımı

Önceden natalizumab veya rituksimab ile tedavi edilmiş olan hastalarda vedolizumab klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Bu hastalarda ENTYVIO kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Önceden natalizumaba maruziyeti olan hastalar normal şartlar altında, hastanın klinik durumu aksini gerektirmedikçe, ENTYVIO tedavisine başlamadan önce en az 12 hafta beklemelidir.

Vedolizumabın bağışıklık sistemini baskılayıcı biyolojik ajanlar ile eş zamanlı kullanımına ilişkin klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle ENTYVIO'nun bu gibi hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Canlı veya oral aşılar

Sağlıklı gönüllülerle yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada vedolizumabın 750 mg'lık tek dozu, rekombinant hepatit B yüzey antijeni ile üç doz kas içi aşılanmış gönüllülerde hepatit B virüsüne karşı koruyucu bağışıklık oranlarını düşürmemiştir. Vedolizumaba maruziyeti olanlarda ölü, oral kolera aşısı uygulamasından sonra serokonversiyon oranları daha düşük olmuştur. Diğer oral ve nazal aşılar üzerindeki etki bilinmemektedir. ENTYVIO tedavisine başlanmadan önce tüm hastaların tüm bağışıklama uygulamalarının geçerli bağışıklama kılavuzlarına göre güncel olması önerilmektedir. Vedolizumab tedavisi görmekte olan hastalar canlı olmayan aşıları almaya devam edebilirler. Vedolizumab kullanan hastalarda canlı aşılar ile enfeksiyonun sekonder iletimi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Grip aşısının uygulanışı, rutin klinik uygulama doğrultusunda enjeksiyon yoluyla olmalıdır. Diğer canlı aşılar ancak faydanın risklere kıyasla açık bir şekilde üstün olduğu durumlarda vedolizumab ile eş zamanlı uygulanabilir.

Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu

Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu bazı hastalarda 14 haftayı bulabilir. Bunun sebepleri tam olarak bilinmemektedir ve olasılıkla etki mekanizması ile ilişkilidir. Bu durum özellikle başlangıçta, önceden TNFα antagonistleri ile tedavi edilmemiş şiddetli aktif hastalığı olan kişilerde olmak üzere göz önünde bulundurulmalıdır (Ayrıca bkz. Bölüm 5.1)

Crohn hastalığı için yapılan klinik çalışmalarının alt grup araştırma analizleri, eşzamanlı kortikosteroid tedavisinin söz konusu olmadığı hastalara uygulanan vedolizumabın, halihazırda eşzamanlı kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar ile karşılaştırıldığında, Crohn hastalığında

remisyon indüksiyonu açısından daha az etkili olabileceğini önermektedir (eşzamanlı bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların kullanımı fark etmeksizin; bkz. Bölüm 5.1).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Vedolizumab; kortikosteroidlerin, bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların (azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat) ve aminosalisilatların eş zamanlı uygulandığı ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan yetişkinlerde çalışılmıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizleri bu tür ajanlarla eş zamanlı uygulamanın vedolizumabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki oluşturmadığına işaret etmektedir. Vedolizumabın yaygın olarak bir arada kullanılan tıbbi bileşiklerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

Aşılar
Başta canlı oral aşılar olmak üzere canlı aşılar ENTYVIO ile bir arada dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar gebeliği önlemek için uygun doğum kontrolü uygulamalı ve en son tedaviden sonra en az 18 hafta boyunca doğum kontrolü uygulamasına devam etmelidir.

Gebelik dönemi
Vedolizumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3).

ENTYVIO gebelik süresince ancak fayda gerek anneye gerekse fetüse dair potansiyel risklere kıyasla açıkça üstün olduğu takdirde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Vedolizumab anne sütünde tespit edilmiştir. Vedolizumabın emzirilen bebekler üzerindeki etkisi ve süt üretimine etkileri bilinmemektedir. Vedolizumab alan, aktif ülseratif kolit veya Crohn hastalığı olan emziren kadınların sütündeki vedolizumab konsantrasyonunu değerlendiren bir laktasyon çalışmasında (sadece-süt; *milk-only*), anne sütündeki vedolizumab konsantrasyonu, geçmiş vedolizumab çalışmalarından elde edilen maternal serum konsantrasyonunun yaklaşık %0,4'ü ila %2,2'si oranında bulunmuştur. Bebek tarafından alınan tahmini ortalama günlük

vedolizumab dozu 0,02 mg/kg/gün'dür, bu da vücut ağırlığına göre ayarlanmış ortalama maternal günlük dozun yaklaşık %21'idir.

Emziren kadınlarda vedolizumab kullanılırken tedavinin anneye sağlayacağı fayda ve bebek için potansiyel riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Vedolizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır. Erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkiler hayvan çalışmalarında resmi düzeyde değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENTYVIO'nun araç ve makine kullanımı üzerinde minör bir etkisi vardır, zira az sayıda hastada sersemlik hali bildirilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar enfeksiyonlar (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, grip ve sinüzit gibi), baş ağrısı, bulantı, ateş, yorgunluk, öksürük, artraljidir.

Vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonlar (dispne, bronkospazm, ürtiker, kızarma, döküntü, artmış kan basıncı ve kalp hızı gibi semptomlarla) da bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi
Aşağıdaki advers reaksiyonlar listesi klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlerine dayanmaktadır ve sistem organ sınıfına göre gösterilmektedir. Sistem organ sınıfları içinde advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kategorileri altında listelenmektedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahminedilemiyor). Her bir sıklık gruplandırması dahilinde advers reaksiyonlar azalan ciddilik derecesi sırasına göre verilmektedir.

Tablo 1. Advers Reaksiyonlar		
Sistem organ sınıfı	**Sıklık**	**Advers reaksiyon/reaksiyonlar**
Enfeksiyon ve enfestasyon	Çok yaygın	Nazofarenjit
	Yaygın	Bronşit, gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip, sinüzit, farenjit
	Yaygın olmayan	Solunum yolu enfeksiyonu, vulvovajinal kandidiyaz, oral kandidiyaz, Herpes zoster
	Çok seyrek	Pnömoni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı

	Yaygın	Parestezi
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Bulanık görme
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Orofaringeal ağrı, burun tıkanıklığı, öksürük
	Bilinmiyor	İnterstisyel akciğer hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Anal apse, anal fissür, bulantı, dispepsi, konstipasyon, karında dolgunluk hissi, gaz, hemoroidler
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü, kaşıntı, egzama, eritem, gece terlemeleri, akne
	Yaygın olmayan	Folikülit
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Eklem ağrısı
	Yaygın	Kas spazmları, sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, ekstremitede ağrı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yüksek ateş
	Yaygın olmayan	İnfüzyon bölgesi reaksiyonu (şunlar dahildir: infüzyon bölgesinde ağrı ve infüzyon bölgesinde iritasyon), infüzyona bağlı reaksiyon, üşüme, soğuk hissetme

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (İİR)

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında vedolizumab uygulanan hastaların %4'ü ve plasebo uygulanan hastaların %3'ü araştırmacı tarafından İİR şeklinde tanımlanan advers reaksiyon yaşamıştır (bkz. Bölüm 4.4). %1'in üzerinde bir oranda ortaya çıkan, İİR olarak bildirilen herhangi bir tek Tercihli Terim söz konusu olmamıştır. Büyük çoğunluğu hafif ila orta şiddette olup %1'inden azı çalışma tedavisinin kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Gözlemlenen İİR'ler genellikle infüzyondan sonra herhangi bir müdahalede bulunulmaksızın ya da minimal müdahale ile düzelmiştir. İİR'lerin çoğu ilk 2 saat içerisinde meydana gelmiştir. İİR'leri olan hastalar arasında, İİR'leri olan plasebo hastaları ile karşılaştırıldığında vedolizumab uygulananlarda ilk iki saat içinde daha fazla İİR söz konusu olmuştur. İİR'lerin çoğu ciddi olmayıp infüzyon sırasında ya da infüzyonun tamamlanmasından sonraki bir saat içerisinde ortaya çıkmıştır.

Crohn hastalığı olan bir kişide ikinci infüzyon sırasında ciddi bir advers İİR bildirilmiştir (bildirilen semptomlar: dispne, bronkospazm, ürtiker, yüzde kızarma, döküntü ve yüksek tansiyon ve nabız yükselmesi). İnfüzyon durdurulup, antihistaminik ve intravenöz hidrokortizon ile tedavi edilerek advers reaksiyon başarıyla kontrol edilmiştir. 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab, ardından plasebo uygulanan hastalarda, yanıt kaybından sonra vedolizumab ile tedavi tekrarı ile birlikte İİR oranında herhangi bir artış görülmemiştir.

Enfeksiyonlar

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında enfeksiyonların sıklığı vedolizumab uygulanan hastalarda 0,85/hasta yılı iken plasebo uygulanan hastalarda 0,70/hasta yılı olmuştur. Enfeksiyonlar başlıca nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit ve idrar yolu enfeksiyonlarını içermiştir. Hastaların çoğu enfeksiyon düzeldikten sonra vedolizumab tedavisine devam etmiştir.

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında ciddi enfeksiyonların sıklığı vedolizumab uygulanan hastalarda 0,07/hasta yılı iken plasebo uygulanan hastalarda 0,06/hasta yılı olmuştur. Zaman içerisinde ciddi enfeksiyonların oranında anlamlı bir artış olmamıştır.

Yetişkin hastalarda vedolizumab ile yürütülen kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda tüberküloz, sepsis (bazı vakalarda ölümle sonuçlanan), salmonella sepsisi, listeria menenjiti ve sitomegaloviral koliti içeren ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

İntravenöz vedolizumab ile yapılan klinik çalışmalarda, 30 kg/m^2 ve üzeri vücut kitle indeksine (VKİ) sahip, vedolizumabla tedavi edilen hastalardaki enfeksiyonların oranı, 30 kg/m^2'den az VKİ'ye sahip hastalardakinden yüksek bulunmuştur.

İntravenöz vedolizumab ile yapılan klinik çalışmalarda, daha önce TNFα antagonist tedavisine maruz kalmış, vedolizumabla tedavi edilen hastalarda, daha önce TNFα antagonist tedavisi almamış hastalara kıyasla biraz daha yüksek insidansta ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Malignite

Genel olarak, klinik çalışma programının günümüze kadarki sonuçları vedolizumab tedavisi ile malignite riskinde artış olduğunu düşündürmemektedir. Bununla birlikte, malignite sayısı düşük ve uzun süreli maruziyet sınırlı olmuştur. Uzun vadedeki güvenliliğe ilişkin değerlendirmeler devam etmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda 10 mg/kg'a kadarki dozlar (önerilen dozun yaklaşık 2,5 katı) uygulanmıştır.
Klinik çalışmalarda doz sınırlayıcı toksisite görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar, bağışıklık sistemini selektif baskılayıcı ajanlar,
ATC kodu: L04AA33

Etki mekanizması

Vedolizumab, bağırsak için selektif, bağışıklık sistemini baskılayıcı bir biyolojik ajandır. Öncelikli olarak bağırsağa göçen T yardımcı lenfositleri üzerinde eksprese olan $\alpha_4\beta_7$ integrine spesifik olarak bağlanan bir insan monoklonal antikordur. Vedolizumab belirli lenfositler üzerinde $\alpha_4\beta_7$ integrine bağlanarak bu hücrelerin mukozal adresin hücre adhezyon molekülü-1'e (MAdCAM-1) tutunmasını inhibe eder fakat aynı etkiyi vasküler hücre bağlanma molekülü-1 (VCAM-1) üzerinde göstermez. MAdCAM-1 başlıca bağırsak endotel hücreleri üzerinde eksprese olur ve T lenfositlerin gastrointestinal sistemdeki dokulara geri dönüşünde önemli bir rol oynar. Vedolizumab $\alpha_4\beta_1$ veya $\alpha_E\beta_7$ integrinlere bağlanmaz ya da bunların fonksiyonunu inhibe etmez.

$\alpha_4\beta_7$ integrin, öncelikli olarak gastrointestinal kanala göç eden ve her ikisi de gastrointestinal kanalın inflamatuvar immünolojik aracılı hastalıkları olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığının karakteristiği olan inflamasyona yol açan bellek T yardımcı lenfositlerin çeşitli farklı altkümeleri üzerinde eksprese olur. Vedolizumab, ülseratif kolit ve Crohn hastalarında gastrointestinal inflamasyonu azaltır. Vedolizumab tarafından $\alpha_4\beta_7$ ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimin inhibisyonu, insan dışı primatlarda bağırsağa göç eden bellek T yardımcı lenfositlerin vasküler endotelden parankimal dokuya transmigrasyonunu önlemiş ve periferik kanda bu hücrelerin düzeylerinde geri dönüşümlü 3 kat yükselme sağlamıştır. Bir ülseratif kolit modeli olan kolitli pamuk başlı tamarinlerde, vedolizumabın murin öncüsü gastrointestinal inflamasyonu hafifletmiştir.
Sağlıklı gönüllülerde, ülseratif kolit hastalarında veya Crohn hastalarında; vedolizumab nötrofillerin, bazofillerin, eozinofillerin, B yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin, toplam bellek T yardımcı lenfositlerin, monositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin düzeylerini periferik kanda yükseltmez ve lökositoz gözlenmemiştir.

Vedolizumab, bir multipl skleroz modeli olan insan dışı primatlardaki Deneysel Otoimmün Ensafalomiyelitte santral sinir sistemi inflamasyonunu ve immüniteyi etkilememiştir. Vedolizumab deri ve kasta antijen yüklemesine immün yanıtı etkilememiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bunun aksine vedolizumab sağlıklı gönüllü insanlarda gastrointestinal antijen yüklemesine immün yanıtı inhibe etmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmunojenesite

Çoğu nötralizan olan antikorlar, Vedolizumab'a karşı olarak tedavi sırasında gelişebilir. Anti - vedolizumab antikorlarının oluşumu, vedolizumab klirensinin artması ve daha düşük klinik remisyon oranları ile ilişkilidir.

Anti-vedolizumab antikorları olan bireylerde vedolizumab infüzyonu sonrası infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

Vedolizumab ile 2 ila l0 mg/kg aralığındaki dozlarla yürütülen klinik çalışmalarda, hastalarda, bağırsak immün takibinde rolü olan dolaşımdaki lenfositlerin alt kümeleri üzerinde, $\alpha_4\beta_7$ reseptörlerinde %95'in üzerinde satürasyon gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllü insanlarda vedolizumab uygulamasından önce ve sonra beyin-omurilik sıvısındaki $CD4^+/CD8^+$ oranında değişiklik olmaması ile gösterildiği üzere, vedolizumab santral sinir sistemine $CD4^+$/CD8+ trafiğini etkilememiştir. Bu veriler, santral sinir sisteminin immün sürveyansı üzerinde etkinin tespit edilmediği insan dışı primatlardaki araştırmalar ile uyumludur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Ülseratif kolit

İntravenöz vedolizumabın orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit (Mayo skoru 6 ila 12 ve endoskopi alt skoru ≥2) hastalarının tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği 6. hafta ve 52. haftada etkililik sonlanım noktalarının değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (GEMINI I). Çalışmaya dahil edilen hastalarda kortikosteroidler, bağışıklık sistemini düzenleyici ajanlar ve/veya TNFα antagonisti infliksimab dahil olmak üzere en az bir konvansiyonel tedavi ile tedavi başarısızlığı söz konusu olmuştur (primer yanıt vermeyenler dahil). Oral aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

6. Hafta sonlanım noktalarının değerlendirmesi için 374 hasta çift kör tasarımla (3:2) 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab 300 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası 6. Hafta'da klinik yanıtı olan hastaların oranı olarak belirlenmiştir (toplam Mayo skorunda ≥3 puanlık ve başlangıca göre ≥%30'luk azalma ve buna eşlik eden rektal kanama alt skorunda ≥1 puanlık veya mutlak rektal kanama alt skorunda ≤1 puanlık düşüş olarak tanımlanır). Tablo 2 değerlendirilen birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 2. GEMINI I'in 6. Hafta Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Plasebo n=l49	Vedolizumab n=225
Klinik yanıt	%26	%47*
Klinik remisyon§	%5	%17†
Mukoza iyileşmesi¶	%25	%41‡

* p < 0,0001
† p ≤ 0,001
‡ p < 0,05
§ Klinik remisyon: Tam Mayo skoru ≤2 puan ve hiç bir alt skor >1 puan değil
¶ Mukoza iyileşmesi: Mayo endoskopik alt puan ≤l puan

Vedolizumabın klinik yanıt, remisyon ve mukozal iyileşme üzerindeki faydalı etkisi hem önceden TNFα antagonisti maruziyetinin olmadığı hem de öncesinde TNFα antagonisti tedavisi ile başarısız olunan hastalarda gözlenmiştir.

GEMINI I'de iki hasta grubuna 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab uygulanmıştır: grup l hastaları çift kör bir tasarımla ya vedolizumab 300 mg ya da plasebo almak üzere randomize edilirken grup 2 hastaları açık etiketli vedolizumab 300 mg ile tedavi edilmiştir. 52. Hafta'da etkililiği değerlendirmek üzere grup 1 ve 2'den vedolizumab ile tedavi edilip 6. Hafta'da klinik yanıta ulaşan 373 hasta çift kör bir tasarımla (1: 1: 1) 6. Hafta'dan itibaren takip eden şu tedavilerden birine

randomize edilmiştir: sekiz haftada bir vedolizumab 300 mg, dört haftada bir vedolizumab 300 mg ya da dört haftada bir plasebo. 6. Hafta'dan başlayarak klinik yanıta ulaşan ve kortikosteroidler alan hastaların, kortikosteroidin aşamalı olarak azaltıldığı bir tedaviye başlamışlardır. Birincil sonlanım noktası 52. Hafta'da klinik remisyondaki hastaların oranı olmuştur. Tablo 3 değerlendirilen birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 3. GEMINI I 52. Hafta Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası	Plasebo n = 126*	Vedolizumab IV 8 haftada bir n = 122	Vedolizumab IV 4 haftada bir n= 125
Klinik remisyon	%16	%42†	%45†
Kalıcı klinik yanıt ¶	%24	%57†	%52†
Mukoza iyileşmesi	%20	%52†	%56†
Kalıcı klinik remisyon#	%9	%20§	%24‡
Kortikosteroidsiz klinik remisyon♠	%14	%31§	%45†

* Plasebo grubu 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab kullanan ve 6. Hafta ila 52. Hafta arasında plasebo almak üzere randomize edilen hastaları içermektedir.
† $p < 0,0001$
‡ $p < 0,001$
§ $p < 0,05$
¶ Kalıcı klinik yanıt: 6. ve 52. Hafta'da klinik yanıt
#Kalıcı klinik remisyon: 6. ve 52. Hafta'da klinik remisyon
♠Kortikosteroidsiz klinik remisyon: Başlangıçta oral kortikosteroidler kullanan, 6. Hafta itibariyle kortikosteroid kullanmayı bırakan ve 52. Hafta'da klinik remisyonda olan hastalar. Hasta sayıları plasebo için n=72, sekiz haftada bir vedolizumab için n=70 ve dört haftada bir vedolizumab için n=73 şeklinde olmuştur.

Araştırma analizleri, çalışılan alt popülasyonlara dair ek bilgiler sağlamaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde önceki TNFα antagonisti tedavisi ile başarısız olunmuştur. Bu hastalar arasından, sekiz haftada bir vedolizumab alanların %37'si, dört haftada bir vedolizumab alanların %35'i ve plasebo alanların %5'i 52. Hafta'da klinik remisyona ulaşmıştır. Önceden TNFα antagonisti ile başarısız olunan ve sekiz haftada bir vedolizumab, dört haftada bir vedolizumab ve plasebo uygulanan hastalarda kalıcı klinik yanıt (sırasıyla %47, %43, %16), mukoza iyileşmesi (%42, %48, %8), kalıcı klinik remisyon (%21, %13, %3) ve kortikosteroidsiz klinik remisyonda (%23, %32, % 4) düzelmeler görülmüştür.

6. Hafta'da yanıt veremeyen hastalar çalışmada kalmış ve dört haftada bir vedolizumab almıştır. 10. Hafta ve 14. Hafta'da kısmi Mayo skorları kullanılarak, vedolizumab kullanan hastaların (sırasıyla %32 ve %39) plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %15 ve %21) daha büyük bir oranında klinik yanıt elde edilmiştir.

Sekiz haftada bir tedavi edildiklerinde vedolizumaba yanıtın kaybolduğu hastalar açık etiketli bir uzatma çalışmasına dahil edilmiş ve dört haftada bir vedolizumab tedavisi almışlardır. Bu hastaların 28. Hafta ve 52. Hafta'da %25'inde klinik remisyona ulaşılmıştır.

0 ve 2. Hafta'da vedolizumab kullandıktan sonra klinik yanıtın elde edildiği, ardından plaseboya randomize edilip (6 ila 52 hafta süreyle) yanıtın kaybedildiği hastalar açık etiketli bir uzatma çalışmasına dahil edilmiş ve dört haftada bir vedolizumab tedavisi almışlardır. Bu hastaların 28. Hafta'da %45'inde ve 52. Hafta'da %36'sında klinik remisyon sağlanmıştır.

Bu açık etiketli uzatma çalışmasında vedolizumab tedavisinin faydası, kısmi Mayo skoru, klinik remisyon ve klinik yanıt ile değerlendirilmiş ve 196 haftaya kadar gösterilmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL), hastalığa spesifik bir yöntem olan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ) ve jenerik ölçümler olan SF-36 ve EQ-5D ile değerlendirilmiştir. Araştırma analizleri, vedolizumab grupları için klinik olarak anlamlı düzelmelerin gözlenmiş olduğunu göstermiştir ve EQ-5D ve EQ-50 VAS skorlarında, IBDQ'nun tüm alt ölçeklerinde (bağırsak semptomları, sistemik fonksiyon, duygusal fonksiyon ve sosyal fonksiyon) ve SF-36'nın Fiziksel Bileşen Özeti (PCS) ve Zihinsel Bileşen Özeti (MCS) dahil tüm alt ölçeklerinde 6. Hafta ve 52. Hafta'da plasebo grubu ile karşılaştırıldığında düzelmelerin anlamlı derecede daha büyük olduğu görülmüştür.

Crohn hastalığı

Orta veya şiddetli düzeyde aktif Crohn hastalığı (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi [CDAI] skoru 220 ila 450) olan yetişkin hastaların tedavisi için vedolizumabın etkililiği ve güvenliliği iki çalışmada değerlendirilmiştir (GEMINI II ve III). Çalışmaya dahil edilen hastalarda kortikosteroidler, bağışıklık sistemini düzenleyici ajanlar ve/veya TNFα antagonistleri dahil olmak üzere en az bir konvansiyonel terapi ile tedavileri başarısız olmuştur (primer yanıt vermeyenler dahil). Oral kortikosteroidlerin, bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların ve antibiyotiklerin eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

GEMINI II Çalışması, 6. Hafta ve 52. Hafta'da etkililik sonlanım noktalarının değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar (n=368) çift kör tasarım ile (3:2) 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab 300 mg veya plasebodan iki doz almak üzere randomize edilmiştir. İki birincil sonlanım noktası, 6. Hafta'da klinik remisyonda olan hastaların oranı (≤ 150 puan CDAI skoru olarak tanımlanmıştır) ve 6. Hafta'da klinik yanıtında artış olan hastaların oranı olmuştur (CDAI skorunda başlangıca göre ≥ 100 puanlık düşüş olarak tanımlanmıştır) (bkz. Tablo 4).

GEMINI II'de 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab alan iki hasta grubu yer almıştır: Grup 1 hastaları çift kör tasarım ile vedolizumab 300 mg veya plasebo almak üzere randomize edilirken Grup 2 hastaları açık etiketli vedolizumab 300 mg ile tedavi edilmiştir.52. Hafta'daki etkililiği değerlendirmek üzere Grup 1 ve 2'den, vedolizumab ile tedavi edilip 6. Hafta'da klinik yanıta (CDAI skorunda başlangıca göre ≥ 70 puanlık düşüş olarak tanımlanmıştır) ulaşan 461 hasta, 6. Hafta'da başlayan takip eden tedavilerden birine çift kör tasarım ile (1:1:1) randomize edilmiştir: sekiz haftada bir vedolizumab 300 mg, dört haftada bir vedolizumab 300 mg veya dört haftada bir plasebo. 6. Hafta'da klinik yanıt gösteren hastalarda kortikosteroid dozu aşamalı olarak düşürülmüştür. Birincil sonlanım noktası 52. Hafta'da klinik remisyonda olan hastaların oranı olarak belirlenmiştir (bkz. Tablo 5).

GEMINI III Çalışması, en az bir konvansiyonel tedavi ile başarısız olan ve TNFα antagonist tedavisi ile başarısız olan (primer yanıt vermeyenler dahil) hasta alt grubunda ve ayrıca yine en az bir konvansiyonel tedavi ile başarısız olan ve önceden hiç TNFα antagonisti kullanmamış olan hastaların dahil olduğu genel popülasyonda 6. Hafta ve 10. Hafta'da etkililiğin değerlendirilmiş olduğu ikinci randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Yaklaşık %75 oranında TNFα antagonisti tedavisi ile başarısız olunan hastaları içeren çalışma grubu (n=416) çift kör tasarım ile (1:1) 0., 2. ve 6. Hafta'da vedolizumab 300 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, TNFα antagonist tedavisi ile başarısız olunan hasta alt popülasyonunda 6. Hafta'da klinik remisyonda olan hastaların oranı olmuştur. Tablo 4'te belirtildiği üzere, birincil sonlanım noktası karşılanmamış olmakla birlikte, araştırma analizleri klinik olarak anlamlı sonuçların gözlenmiş olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. GEMINI II ve III Çalışmalarında 6. Hafta ve 10. Hafta'da Etkililik Sonuçları

Çalışma Sonlanım noktası	**Plasebo**	**Vedolizumab IV**
GEMINI II çalışması		
Klinik remisyon, 6. Hafta		
Genel	%7 (n = 148)	%15* (n = 220)
TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız	%4 (n = 70)	%11(n=l05)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış	%9 (n = 76)	%17 (n = 109)
Artırılmış klinik yanıt, 6. Hafta		
Genel	%26 (n = 148)	%31† (n = 220)
TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız	%23 (n = 70)	%24 (n = 105)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış	%30 (n = 76)	%42 (n = 109)
Başlangıç ile 6. Hafta arasında serum CRP değişikliği, medyan (mcg/mL)		
Genel ‡	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
GEMINI III çalışması		
Klinik remisyon, 6. Hafta		
Genel‡	%12 (n = 207)	%19 (n = 209)
TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız¶	%12 (n = 157)	%15§ (n = 158)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış	%12 (n = 50)	%31(n=51)
Klinik remisyon, 10. Hafta		
Genel	%13 (n = 207)	%29 (n = 209)
TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız ¶,‡	%12 (n = 157)	%27 (n = 158)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış	%16 (n = 50)	%35 (n = 51)
Sürdürülebilir klinik remisyon#, ¶		
Genel	%8 (n = 207)	%15 (n = 209)

TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız ¶,‡	%8 (n = 157)	%12 (n = 158)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış	%8 (n = 50)	%26 (n=51)
Artırılmış klinik yanıt, 6. Hafta		
Genel ^	%23 (n = 207)	%39 (n = 209)
TNFα antagonisti/ antagonistleri ile başarısız .‡	%22 (n = 157)	%39 (n = 158)
Öncesinde TNFα antagonisti/ antagonistleri kullanmamış ^	%24 (n = 50)	%39 (n = 51)

*p < 0,05
†istatistiksel olarak anlamlı değil
‡ ikincil sonlanım noktası, önceden belirlenmiş olan test prosedürü ile araştırıcı yaklaşımla değerlendirilecektir
§ istatistiksel olarak anlamlı değildir; dolayısıyla diğer sonlanım noktaları istatistiksel olarak test edilmemiştir
¶ plasebo n=l 57 ve vedolizumab n=l58
# Sürdürülebilir klinik remisyon: 6. ve 10. Hafta'da klinik remisyon
^ Araştırıcı sonlanım noktası

Tablo 5. GEMINI II'de 52. Hafta Etkililik Sonuçları

	Plasebo n=153*	Vedolizumab IV 8 haftada bir n=l54	Vedolizumab IV 4 haftada bir n=l54
Klinik remisyon	%22	%39†	%36‡
Artırılmış klinik yanıt	%30	%44‡	%45‡
Kortikosteroidsiz klinik remisyon§	%16	%32‡	%29‡
Kalıcı klinik remisyon¶	%14	%21	%16

* Plasebo grubu, 0. Hafta ve 2. Hafta'da vedolizumab alan ve 6. ila 52. Hafta arasında plasebo almak üzere randomize edilen hastaları içerir.
† p<0,001
‡ p<0,05
§ Kortikosteroidsiz klinik remisyon: Başlangıçta oral kortikosteroidler kullanan, 6. Hafta itibariyle kortikosteroid kullanmayı bırakan ve 52. Hafta'da klinik remisyonda olan hastalar. Hasta sayıları plasebo için n=82, sekiz haftada bir vedolizumab için n=82 ve dört haftada bir vedolizumab için n=80 şeklinde olmuştur.
¶ Kalıcı klinik remisyon: Son vizit (52. Hafta) da dahil olmak üzere çalışma vizitlerinin ≥%80'inde klinik remisyon

Araştırma analizlerinde eşzamanlı kortikosteroidlerin ve bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların vedolizumab ile remisyon indüksiyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. En belirgini eşzamanlı kortikosteroidler olmak üzere kombinasyon tedavisinin, Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu açısından tek başına vedolizumab veya remisyon oranında plasebodan daha küçük fark oluşturan eşzamanlı bağışıklık sistemini düzenleyici ajanlar ile birlikte tedaviye kıyasla daha etkili olduğu izlenimi söz konusu olmuştur. GEMINI II'de 6. Hafta'da klinik remisyon oranı, kortikosteroidler olmadan uygulandığında %10 (plasebodan fark %2, %95 Güven Aralığı (GA): -6, 10) iken eşzamanlı kortikosteroidler ile uygulandığında %20 bulunmuştur (plasebodan fark %,14 %95 GA: -1, 29). GEMINI III'te 6. ve 10. Hafta'da klinik remisyon oranları kortikosteroidler olmadan uygulandığında sırasıyla %18 (plasebodan fark %3, %95 GA: -7, 13) ve %22 (plasebodan fark %8, %95 GA: -3, 19) iken eşzamanlı kortikosteroidler ile uygulandığında %20 (plasebodan fark %11,

%95 GA: 2, 20) ve %35 (plasebodan fark %23, %95 GA: 12, 33) olmuştur. Bu etkiler aynı zamanda bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların da kullanıp kullanılmaması fark etmeksizin görülmüştür.

Araştırma analizleri, çalışılan başlıca alt popülasyonlara dair ek bilgiler sağlamaktadır. GEMINI II'de hastaların yaklaşık yarısında önceki TNFα antagonisti ile başarısız olunmuştur. Bu hastalar arasından, sekiz haftada bir vedolizumab alanların %28'i, dört haftada bir vedolizumab alanların %27'si ve plasebo alanların %13'ü 52. Hafta'da klinik remisyona ulaşmıştır. Artırılmış klinik yanıt sırasıyla %29, %38 ve %21 oranında elde edilmiş ve kortikosteroidsiz klinik remisyona da sırasıyla %24, %16 ve %0 oranında ulaşılmıştır.

GEMINI II'de 6. Hafta'da yanıt veremeyen hastalar çalışmada tutulmuş ve dört haftada bir vedolizumab uygulanmıştır. Plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %7 ve %12) vedolizumab kullanan hastaların daha büyük bir oranında (sırasıyla %16 ve %22) 10. Hafta ve 14. Hafta'da artırılmış klinik yanıt gözlenmiştir. Bu zaman noktalarında tedavi grupları arasında klinik remisyon bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar olmamıştır. 6. Hafta'da yanıt vermeyen fakat 10. Hafta veya 14. Hafta'da yanıta ulaşan hastalarda 52. Hafta'daki klinik remisyon analizleri, yanıt vermeyen Crohn hastalarının 10. Hafta'daki vedolizumab dozundan fayda görebileceğine işaret etmiştir.
GEMINI II'de sekiz haftada bir tedavi edildiklerinde vedolizumaba yanıtın kaybolduğu hastalar açık etiketli bir uzatılmış çalışmaya dahil edilmiş ve dört haftada bir vedolizumab tedavisi almışlardır. Bu hastalarda 28. Hafta'da %23 ve 52. Hafta'da %32 oranında klinik remisyona ulaşılmıştır.

0 ve 2. Hafta'da vedolizumab kullandıktan sonra klinik yanıtın elde edildiği, ardından plaseboya randomize edilip (6 ila 52 hafta süreyle) yanıtın kaybedildiği hastalar açık etiketli bir uzatma çalışmasına dahil edilmiş ve dört haftada bir vedolizumab tedavisi almışlardır. Bu hastaların 28. Hafta'da %46 ve 52. Hafta'da %41'inde klinik remisyon sağlanmıştır.

Bu açık etiketli uzatma çalışmasında klinik remisyon ve klinik yanıt 196 haftaya kadar gösterilmiştir.

Araştırma analizleri, GEMINI II'de dört haftada bir ve sekiz haftada bir vedolizumab grupları için klinik olarak anlamlı düzelmelerin gözlenmiş olduğunu göstermiştir ve EQ-5D ve EQ-50 VAS skorlarında, toplam IBDQ skorunda ve IBDQ'nun bağırsak semptomları ve sistemik fonksiyon alt ölçeklerinde başlangıçtan 52. Hafta'ya kadar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında düzelmelerin anlamlı derecede daha büyük olduğu belirlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla altkümesinde yapılan vedolizumab çalışmalarına ait sonuçlarının sunulma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma dair bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Vedolizumabın tek ve çoklu doz farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde ve orta ila şiddetli ülseratif koliti veya Crohn hastalığı olan kişilerde çalışılmıştır.

Emilim:
0 ve 2. Hafta'da 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde 300 mg vedolizumab uygulanan hastalarda 6. Hafta'daki ortalama serum çukur konsantrasyonları ülseratif kolitte 27,9 mcg/ml (SS± 15,51) ve Crohn hastalığında 26,8 mcg/ml (SS± 17,45) bulunmuştur. 6. Hafta'dan başlayarak hastalar sekiz veya dört haftada bir 300 mg intravenöz vedolizumab almıştır. Ülseratif kolit hastalarında ortalama kararlı durum serum çukur konsantrasyonları sırasıyla 11,2 mcg/ml (SS± 7,24) ve 38,3 mcg/ml (SS± 24,43) olmuştur. Crohn hastalarında kararlı durum serum çukur konsantrasyonları sırasıyla 13,0 mcg/ml (SS± 9,08) ve 34,8 mcg/ml (SS± 22,55), bulunmuştur.

Dağılım:
Popülasyon farmakokinetik analizleri vedolizumabın dağılım hacminin yaklaşık 5 litre olduğunu göstermektedir. Vedolizumabın plazma proteinine bağlanması değerlendirilmemiştir. Vedolizumab bir terapötik monoklonal antikordur ve plazma proteinlerine bağlanması beklenmez.

Vedolizumab intravenöz uygulama sonrasında kan-beyin bariyerini geçmez. İntravenöz yolla uygulanan vedolizumab 450 mg, sağlıklı gönüllülerin beyin-omurilik sıvısında tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:
İntravenöz ve subkütan verilere dayanan popülasyon farmakokinetik analizleri, vedolizumab klirensinin yaklaşık 0,162 L/gün (doğrusal eliminasyon yolağı ile) ve serum yarı ömrünün 26 gün olduğunu göstermektedir. Vedolizumabın eliminasyon yolu tam olarak bilinmemektedir. Popülasyon farmakokinetik analizlerinin işaret ettiği üzere, düşük albümin, yüksek beden ağırlıkları ve anti-TNF ilaçlar ile önceki tedavi vedolizumab klirensini artırabilir ancak etkilerinin boyutunun klinik açıdan anlamlı olmadığı kabul edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Vedolizumab, 1 mcg/ml üzerindeki serum konsantrasyonlarında doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayalı olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalarında yaş, vedolizumab klirensini etkilemez. Böbrek veya karaciğer bozukluğunun vedolizumab farmakokinetiği üzerinde etkilerini inceleyen resmi çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Monoklonal antikorlara farmakolojik açıdan duyarlı modeller bulunmadığından, vedolizumabın karsinojenik potansiyelini değerlendirecek uzun süreli havyan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Farmakolojik açıdan duyarlı bir türde (sinomolgus maymunları), 13 ve 26 haftalık toksikoloji

çalışmalarında onkojenez ile potansiyel olarak ilişkili olabilecek sistemik immünomodülasyon veya hücre hiperplazisi yönünde bir kanıt söz konusu olmamıştır. Ayrıca, *in vitro* koşullarda $\alpha_4\beta_7$ integrini eksprese eden insan tümörü hücre dizisinin proliferasyon hızı veya sitotoksisitesi üzerinde vedolizumabın herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Vedolizumab ile hayvanlarda spesifik fertilite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Sinomolgus maymunları tekrarlı doz toksisitesi çalışmasında erkek üreme organlarına dair kesin bir sonuca varılamamaktadır. Vedolizumab maymunda ve insanda erkek üreme dokusuna bağlanmadığından ve β7-integrinin inaktive edildiği farelerde erkek fertilitesinde bozulma olmadığı görüldüğünden, vedolizumabın erkek fertilitesini etkilemesi beklenmemektedir.

Gebe sinomolgus maymunlarına, gestasyonun büyük kısmında vedolizumab uygulaması sonucunda yavrularda 6 aya kadar teratojenite, prenatal veya postnatal gelişim üzerinde etki olduğu yönünde herhangi bir kanıt olmamıştır. İki haftada bir 100 mg/kg vedolizumab dozları uygulanan 11 sinomolgus maymununun 3'ünün sütünde doğum sonrası 28. Gün'de düşük (<300 mcg/L) vedolizumab düzeyleri tespit edilmiş fakat 10 mg/kg uygulanan hayvanların hiçbirinde aynı etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin monohidroklorür
L-arginin hidroklorür
Sukroz
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C - 8°C) saklayınız. Işıktan korumak için flakonu dış kutusu içinde saklayınız.

Bu tıbbi ürünün sulandırılarak hazırlanması ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için aşağıdaki açıklamaya bakınız.

Flakonda sulandırılarak hazırlanan çözeltinin kullanım stabilitesi 2°C-8°C'de 8 saate kadar gösterilmiştir. İnfüzyon torbası içinde 9 mg/mL enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (%0,9) ile

seyreltilen çözeltinin kullanım stabilitesi 20°C-25°C'de 12 saate kadar veya 2°C-8°C'de 24 saate kadar gösterilmiştir.

ENTYVIO'nun flakonda ve 9 mg/mL enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi (%0,9) ile infüzyon torbasında birlikte kullanım stabilitesi 20°C-25°C'de toplam 12 saate kadar veya 2°C-8°C'de toplam 24 saate kadar gösterilmiştir. Bu 24 saatlik süre; flakonda sulandırılan çözeltinin 2°C-8°C'de 8 saate kadar saklanabilmesi ve infüzyon torbası içinde seyreltilen çözeltinin 20°C-25°C'de 12 saate kadar saklanabilmesini kapsayabilir ancak 24 saatlik sürenin geri kalanında infüzyon torbasının buzdolabında (2°C-8°C) saklanması gerekir.

Flakonda sulandırılan çözeltiyi veya infüzyon torbasında seyreltilen çözeltiyi dondurmayınız.

	Saklama Koşulu	
	Buzdolabı 2°C-8°C	20°C-25°C
Flakonda sulandırılarak hazırlanan çözelti	8 saat	Bekletmeyiniz[1]
9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisinde seyreltilen çözelti	24 saat[2,3]	12 saat[2]

[1]Sulandırma işlemi en geç 30 dakika içerisinde yapılmalıdır.
[2]Bu sürede sulandırılan çözeltinin derhal 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi içinde seyreltildiği ve sadece infüzyon torbasında saklandığı farz edilmektedir. Sulandırılan çözeltinin flakonda saklandığı süreler, çözeltinin infüzyon torbasında saklanabileceği süreden çıkarılmalıdır.
[3]Bu süre çözeltinin 20°C-25°C'de 12 saate kadar saklanabilmesini kapsayabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı ve plastik kapak ile korunan alüminyum sıkıştırmalı kapaklı Tip I cam flakon (20 ml) içinde ENTYVIO 300 mg İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçin Toz.

Her paket 1 flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>Kullanıma hazırlama ve infüzyon talimatları</u>

Her flakon sadece tek kullanımlıktır.

1. ENTYVIO intravenöz infüzyonluk çözelti hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.
2. Geçme kapak flakondan çıkarılır ve alkollü bez ile silinir. Vedolizumab, 4,8 ml steril enjeksiyonluk su ile, 21-25 ölçü iğneli enjektör kullanılarak oda sıcaklığında (20°C-25°C) sulandırılır.

3. İğne, tıpanın merkezinden flakonun içine doğru sokulur ve aşırı köpüklenmeyi önlemek için sıvının akışı, flakonun cidarına yönlendirilir.
4. Flakon en az 15 saniye süreyle hafifçe döndürülür. Şiddetle çalkalanmamalı veya ters çevrilmemelidir.
5. Sulandırma ve köpük varsa çökmesi için flakon 20 dakika oda sıcaklığında (20°C-25°C) beklemeye bırakılır; bu süre içinde flakon dairesel hareketlerle döndürülebilir ve çözünme açısından incelenebilir. 20 dakika sonra tamamen çözülmediyse 10 dakika daha çözünmeye bırakılır.
6. Sulandırılarak hazırlanan çözelti seyreltme öncesinde partiküler madde ve renk bozukluğuna karşı gözle incelenir. Çözelti berrak veya opak, renksiz ile açık sarı olmalıdır ve gözle görülebilir partiküller içermemelidir. Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin rengi karakteristik değilse veya partiküller içeriyorsa uygulanmamalıdır.
7. Çözündükten sonra, flakon 3 kez yavaşça ters çevrilmelidir.
8. 21-25 ölçü iğneli enjektör kullanılarak, sulandırılarak hazırlanmış olan 5 ml'lik ENTYVIO (300 mg) derhal enjektöre çekilir.
9. Sulandırılarak hazırlanmış olan 5 ml'lik ENTYVIO (300 mg), 250 ml 9 mg/mL (%0,9) steril enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisine eklenir ve infüzyon torbası hafifçe karıştırılır (ENTYVIO eklenmeden önce infüzyon torbasından 5 ml 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisinin çekilmesi gerekmez). Hazırlanan infüzyon çözeltisine veya intravenöz infüzyon setine başka tıbbi ürünler eklenmemelidir. İnfüzyon çözeltisi 30 dakikalık sürede uygulanır (bkz. Bölüm 4.2).

İnfüzyon çözeltisi sulandırılarak hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa süre içinde kullanılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisinin veya sulandırılan çözeltinin kullanılmamış kısmı varsa tekrar kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Levent-Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/125

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 30.03.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

28.10.2022