

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildimeleri 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 IgG₁ monoklonal antikordur ve 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 İçin Toz.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ülseratif Kolit

ENTYVIO, konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNA α) antagonisti ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan, yanıtı kaybeden ya da bu tedavileri tolere edemeyen orta ila şiddetli aktif Ülseratif Kolit hastası yetişkinlerin tedavisinde endikedir.

Crohn Hastalığı

ENTYVIO, konvansiyonel tedaviye ya da tümör nekroz faktörü alfa (TNA α) 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 Hastalığı'nın 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 edip edilmeyeceği dikkatle yeniden gözden geçirilmelidir (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 olaylarda 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 edilir. 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 olaylarda 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. Talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

ENTYVIO intravenöz infüzyon yoluyla 30 dakikalık bir sürede uygulanır. İntravenöz puşe veya bolus yoluyla uygulamayınız. Hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında izlenmelidir. İnfüzyon tamamlandıktan sonra, infüzyon yolunu %0,9'luk 30 ml steril sodyum klorür enjeksiyonu ile yıkayınız. (bkz. bölüm 4.4).

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 yaşı 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

Vedolizumab, ortaya çıkması durumunda anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarını yönetebilecek şekilde hazırlıklı olan bir sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır. Vedolizumab verilirken uygun izleme ve tıbbi destek önlemleri hemen kullanıma hazır şekilde ulaşılabılır olmalıdır.

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

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (İİR)

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 infüzyonu 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 indirmek adına bir sonraki infüzyondan önce ön tedaviyi göz önünde bulundurmalarıdır (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 (tüberküloz, septisemi, sitomegalovirüs, listeriyoz gibi aktif şiddetli enfeksiyonlar ve Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) gibi) 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 lökensefalopati (PML) ile ilişkilendirilmiştir. Vedolizumab, bağırsağa geri göçen lenfositler üzerinde eksprese olan $\alpha_4\beta_7$ integrine bağlanarak bağırsak üzerinde 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.

Vedolizumab klinik çalışmalarında herhangi bir PML vakası bildirilmemiştir, ancak hekimler, vedolizumab tedavisi görmekte olan hastaları hekim eğitim materyallerinde tanımlandığı üzere yeni başlayan veya kötüleşen nörolojik belirtiler ve bulgular açısından izlenmelidir 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.

PML ile ilişkili tipik belirti ve bulgular çeşitlidir; günler, haftalar boyunca ilerleme olabilir ve vücudun bir tarafında ilerleyici güçsüzlük, kol ve bacaklarda hantallık, görme bozukluğu, şaşkınlık ve kişilik değişikliklerine yol açan düşünmede, hafızada ve uyum sağlamadaki değişiklikleri içerir.

Maligniteler

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olanlarda malignite riski artmıştır. Bağışıklık sistemini düzenleyici tıbbi ürünler malignite riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.8).

Öncesinde veya eşzamanlı 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 bir arada kullanımına ilişkin klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle ENTYVIO'nun bu gibi hastalarda kullanımını 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 enjeksiyon uygulanmış 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 (örneğin; alt ünite aşıları veya inaktif aşılar) üzerindeki etki bilinmemektedir. ENTYVIO tedavisine başlamadan 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 bir arada uygulanabilir.

Crohn Hastalığı'nda remisyon indüksiyonu

Crohn Hastalığı'nda remisyon indüksiyonu bazı hastalarda 14 haftayı bulabilir. Bunun sebepleri tam olarak bilinmemektedir ve olasılıkla etki mekanizması ile ilişkilidir. Bu durum özellikle başlangıçta, önceden TNF α 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 Hastalığı'nda remisyon indüksiyonu açısından daha az etkili olabileceğini önermektedir (eşzamanlı bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların kullanımı fark etmez; 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 eşzamanlı uygulandığı Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan yetişkinlerde çalışılmıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizleri bu tür ajanlarla bir arada uygulamanın vedolizumabın farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki oluşturmadığına işaret etmektedir. Vedolizumabın yaygın olarak bir arada kullanılan tıbbi bileşiklerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

Aşılama

Başta canlı oral aşılama olmak üzere canlı aşılama 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 kadınların gebeliği önlemek için doğum kontrolü uygulamaları ve ENTYVIO ile en son tedaviden sonra en az 18 hafta boyunca doğum kontrolü uygulamasına devam etmeleri şiddetle tavsiye edilmektedir.

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

Vedolizumabın anne sütüne geçip geçmediği ya da sindirim sonrasında sistemik emilime uğrayıp uğramadığı bilinmemektedir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler vedolizumabın süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Maternal antikorlar (IgG) anne sütüne geçtiğinden, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ENTYVIO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp

kaçınılmayacağına ilişkin karar, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınarak hekim tarafından verilmelidir.

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 olabilir zira az sayıda hastada sersemlik hali bildirilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Vedolizumab, Ülseratif Kolit (GEMINI I) ve Crohn Hastalığı (GEMINI II ve III) olan kişilerde plasebo kontrollü üç klinik çalışmada incelenmiştir. Kontrollü iki çalışmada (GEMINI I ve II) 1434 hasta 0. Hafta ve 2. Hafta'da ve ardından sekiz haftada bir veya dört haftada bir olmak üzere 52 haftaya kadar 300 mg vedolizumab ve 297 hasta da 52 haftaya kadar plasebo almıştır. Advers olaylar vedolizumab uygulanan hastaların %84'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %78'inde bildirilmiştir. 52 haftalık sürede vedolizumab ile tedavi edilen hastaların %19'u ciddi advers olay yaşarken bu oran plasebo uygulanan hastalarda %13 olmuştur. Faz 3 çalışmalarda sekiz haftada bir ve dört haftada bir doz uygulaması gruplarında benzer advers olay oranları görülmüştür. Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hasta oranı vedolizumab ile tedavi edilen hastalarda %9 iken plasebo uygulanan hastalarda %10 bulunmuştur. GEMINI I ve II çalışmaları birleştirildiğinde yaklaşık \geq %5 oranında ortaya çıkan advers reaksiyonlar bulantı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, eklem ağrısı, yüksek ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve öksürük olmuştur. İnfüzyona bağlı gelişen reaksiyonlar, vedolizumab alan hastaların %4'ünde bildirilmiştir.

Daha kısa süreli (10 hafta), plasebo kontrollü indüksiyon çalışması olan GEMINI III'te advers reaksiyonların tipleri benzer olmuş fakat 52 haftalık daha uzun süreli çalışmalar ile kıyaslandığında daha düşük sıklıkla görülmüştür.

279 başka hastaya 0. Hafta'da ve 2. Hafta'da vedolizumab ve ardından 52 hafta süreyle plasebo uygulanmıştır. Bu hastaların %84'ü advers etkiler ve %15'i ciddi advers etkiler yaşamıştır.

Öncesinde Faz 2 veya 3 vedolizumab çalışmasına kaydedilen hastalar (n=1822), devam etmekte olan açık etiketli bir çalışmaya katılmaya uygun olup, dört haftada bir 300 mg vedolizumab almıştır.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar listesi klinik çalışma deneyimine dayanmaktadır ve sistem organ sınıfına göre gösterilmektedir. Sistem organ sınıfları içinde advers reaksiyonlar aşağıdaki sıklık kategorileri altında listelenmektedir: Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın

olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). 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 |
| Sinir sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Baş ağrısı |
| | Yaygın | Parestezi |
| Vasküler hastalıklar | Yaygın | Hipertansiyon |
| Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar | Yaygın | Orofaringeal ağrı, Burun tıkanıklığı, Öksürük |
| 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 ve bağ dokusu hastalıkları | Çok yaygın | Eklemler ağrısı |
| | Yaygın | Ektremitede ağrı, Kas spazmları, Sırt ağrısı, Kas güçsüzlüğü, Yorgunluk |
| | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yaygın | Yüksek ateş |
| | Yaygın olmayan | İnfüzyon bölgesi reaksiyonu (şunlar dahildir: infüzyon bölgesinde ağrı ve infüzyon bölgesinde iritasyon), İnfüzyon ile ilgili reaksiyon, Üşüme, Soğuk hissetme |

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar (İRR)

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında vedolizumab uygulanan hastaların %4'ü ve plasebo uygulanan hastaların %3'ü araştırmacı tarafından İİR şeklinde tanımlanan advers olay 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 ölüme sonuçlanan), salmonella sepsisi, listeria menenjitisi ve sitomegaloviral koliti içeren ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

İmmunojenesite

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında, vedolizumab %4 immunojenesite oranı göstermiştir (vedolizumab ile kesintisiz tedavi gören 1.434 hastanın 56'sının tedavi sırasında herhangi bir zamanda anti-vedolizumab antikoru açısından pozitif olduğu bulunmuştur). 56 hastanın 9'u istikrarlı olarak pozitif kalmış (iki veya daha fazla çalışma vizitinde anti-vedolizumab antikoru pozitif) ve 33 hasta nötrleştirici anti-vedolizumab antikoru geliştirmiştir.

Vedolizumabın son dozundan 16 hafta sonra (son dozdan sonra yaklaşık beş yarı ömür) hastalarda tespit edilen anti-vedolizumab antikor sıklığı GEMINI I ve II'de yaklaşık %10 olmuştur.

GEMINI I ve II kontrollü çalışmalarında, araştırmacı tarafından İİR olarak değerlendirilen bir advers olay yaşayan hastaların %5'i (61 hastanın 3'ü) istikrarlı olarak anti-vedolizumab antikor pozitif olmuştur.

Genel olarak, anti-vedolizumab antikor gelişiminin klinik yanıtla veya advers olaylarla belirgin bir korelasyonu olmadığı görülmüştür. Ancak anti-vedolizumab antikoru geliştiren hastaların sayısı kesin bir değerlendirme yapılamayacak kadar sınırlı kalmıştır.

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

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 Hastalığı'nın karakteristiği olan inflamasyona yol açan bellek T yardımcı lenfositlerin çeşitli farklı altkümüleri üzerinde eksprese olur. Vedolizumab, Ülseratif Kolit hastalarında gastrointestinal inflamasyonu azaltır. Vedolizumab tarafından $\alpha_4\beta_7$ ile MAdCAM-1 arasındaki etkileşimin inhibisyonu, 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 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 erkek gönüllülerde gastrointestinal antijen yüklemesine immün yanıtı inhibe etmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Farmakodinamik etkiler

Vedolizumab ile 2 ila 10 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 saturasyon 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 sisteminde immünite üzerinde etkinin tespit edilmediği, primatlardaki araştırmalar ile uyumludur.

Klinik etkililik

Ülseratif Kolit

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. Hafta'da 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 TNF α 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 tasarımıyla (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

| | Plasebo N=149 | Vedolizumab N=225 |
|------------------|------------------|----------------------|
| Sonlanım noktası | | |
| Klinik yanıt | %26 | %47* |

| | | |
|--------------------------------|-----|------------------|
| Klinik remisyon [§] | %5 | %17 [†] |
| Mukoza iyileşmesi [¶] | %25 | %41 [‡] |

* p<0.0001

† p<0.001

‡ <0.05

§Klinik remisyon: Tam Mayo skoru ≤2 puan ve hiç bir alt skor >1 puan değil

¶Mukoza iyileşmesi: Mayo endoskopik alt puan ≤1 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 1 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 yanıtı 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 yanıtı 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 8 haftada bir N = 122 | Vedolizumab 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 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 TNF α 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 124 haftaya kadar gösterilmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL), hastalığa spesifik bir yöntem olan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ) ve genel 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-5D 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 kişilerde vedolizumabın etkililiği ve güvenliliği iki çalışmada değerlendirilmiştir (GEMINI II ve III). Çalışmaya dahil edilen hastalarda kortikosteroidler, bağışıklık sistemini düzenleyici ajanlar ve/veya TNF α 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 (\leq

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 yanıt (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 TNF α 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 TNF α 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 TNF α 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, TNF α 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 |
|--|----------------|----------------|
| GEMINI II çalışması | | |
| Klinik remisyon, 6. Hafta | | |
| Genel | %7 (n = 148) | %15* (n = 220) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız | %4 (n = 70) | %11(n=105) |
| Öncesinde TNF α antagonisti/ antagonistleri kullanmamış | %9 (n = 76) | %17 (n = 109) |
| Artırılmış klinik yanıt, 6. Hafta | | |
| Genel | %26 (n = 148) | %31† (n = 220) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız | %23 (n = 70) | %24 (n = 105) |
| Öncesinde TNF α antagonisti/ antagonistleri kullanmamış | %30 (n = 76) | %42 (n = 109) |
| Başlangıç ile 6. Hafta arasında serum CRP değişikliği (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) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız¶ | %12 (n = 157) | %15§ (n = 158) |
| Öncesinde TNF α antagonisti/ antagonistleri kullanmamış | %12 (n = 50) | %31(n=51) |
| Klinik remisyon, 10. Hafta | | |
| Genel | %13 (n = 207) | %29 (n = 209) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız¶,‡ | %12 (n = 157) | %27 (n = 158) |
| Öncesinde TNF α antagonisti/ antagonistleri kullanmamış | %16 (n = 50) | %35 (n = 51) |
| Sürdürülebilir klinik remisyon#, ¶ | | |
| Genel | %8 (n = 207) | %15 (n = 209) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız¶,‡ | %8 (n = 157) | %12 (n = 158) |
| Öncesinde TNF α antagonisti/ antagonistleri kullanmamış | %8 (n = 50) | %26(n=51) |
| Artırılmış klinik yanıt, 6. Hafta | | |
| Genel ^ | | |
| Genel ^ | %23 (n = 207) | %39 (n = 209) |
| TNF α antagonisti/ antagonistleri ile başarısız .‡ | %22 (n = 157) | %39 (n = 158) |
| Öncesinde TNF α 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=157 ve vedolizumab n=158

[#] 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 8 haftada bir N=154 | Vedolizumab 4 haftada bir N=154 |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 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 remisyonunda 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 \geq %80'inde klinik remisyon

Araştırma analizlerinde eşzamanlı kortikosteroidlerin ve bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların vedolizumab ile remisyon indüksiyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. En belirgin eşzamanlı kortikosteroidler olmak üzere kombinasyon tedavisinin, Crohn Hastalığı'nda 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 TNF α 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 remisyonla ulaşmıştır. Artırılmış klinik yanıt sırasıyla %29, %38 ve %21 oranında elde edilmiş ve kortikosteroidsiz klinik remisyonla 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 yanıtı 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 124 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 Hastalığı'nda 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

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 Kolit'te 27.9 mcg/ml (SS± 15.51) ve Crohn Hastalığı'nda 26.8 mcg/ml (SS± 17.45) bulunmuştur. 6. Hafta'dan başlayarak hastalar sekiz veya dört haftada bir 300 mg 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:

Popülasyon farmakokinetik analizleri vedolizumabın toplam vücut klirensinin yaklaşık 0.157 L/gün ve serum yarı ömrünün 25 gün olduğunu göstermektedir. Vedolizumabın eliminasyon yolu tam olarak bilinmemektedir. Popülasyon farmakokinetik analizlerinin işaret ettiği üzere, düşük albümin, yüksek beden ağırlıkları, anti-TNF ilaçlar ile önceki tedavi ve anti-vedolizumab antikor varlığı vedolizumab klirensini artırabilir ancak etkilerinin boyutunun klinik açıdan anlamlı olmadığı kabul edilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmama:

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 toksisitesini içeren standart çalışmalar ve ayrıca üreme ve gelişim toksikolojisi çalışmalarına dayanarak klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Monoklonal antikorlara farmakolojik açıdan duyarlı modeller bulunmadığından, vedolizumabın karsinojen potansiyelini değerlendirecek uzun süreli hayvan 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 sitotoksitesi üzerinde vedolizumabın herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Vedolizumab ile hayvanlarda spesifik fertilité çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Sinomolgus maymunları tekrarlı doz toksisitesi çalışmasında erkek üreme organlarına dair kesin bir sonuca varılamamaktadır ancak vedolizumab maymunda ve insanda üreme dokusuna bağlanmadığından ve β -integrinin inaktive edildiği farelerde erkek fertilitesinde bozulma olmadığı görüldüğünden, vedolizumabın erkek fertilitésini 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. Vedolizumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

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.

Kullanıma hazırlanan ve seyreltilen çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım için stabilitesi 20°C-25°C'de 12 saate kadar ve 2°C-8°C'de 24 saate kadar gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Kullanıma hazırlanan ve seyreltilen çözelti dondurulmamalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanım için muhafaza süresi ve kullanım öncesi koşullar, kullanıcının sorumluluğundadır ve toplamda 24 saati aşmamalıdır. Bu 24 saatlik süresi 20°C-25°C'de en fazla 12 saati içerebilir; diğer tüm bekleme süreleri 2°C-8°C'de olmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı ve plastik kapak ile korunan alüminyum sıkıştırılabilir 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 ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazırlama ve infüzyon talimatları

Her flakon sadece tek kullanımlıktır.

ENTYVIO sulandırılarak hazırlandığında oda sıcaklığında olmalıdır (20°C -25°C).

1. ENTYVIO intravenöz infüzyonluk çözelti hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır. Geçme kapak flakondan çıkarılır ve alkollü bez ile silinir. Vedolizumab, 4.8 ml steril enjeksiyonluk su ile, 21-25 ölçü iğneli enjektör kullanılarak kullanıma hazırlanır.
2. İğne, tıpanın merkezinden flakonun içine doğru sokulur ve aşırı köpüklenmeyi önlemek için sıvının akışı, flakonun cidarına yönlendirilir.
3. Flakon en az 15 saniye süreyle hafifçe döndürülür. Şiddetle çalkalanmamalı veya ters çevrilmemelidir.
4. Kullanıma hazır hale gelmesi ve köpük varsa çökmesi için flakon 20 dakika beklemeye bırakılır; bu süre içinde flakon dairesel hareketlerle döndürülebilir ve çözünme açısından incelenebilir. 20 dakika sonra tamamen çözülmediyse 10 dakika daha çözünmeye bırakılır.
5. Sulandırılarak hazırlanan çözelti uygulama öncesinde partikül madde ve renk bozukluğuna karşı gözle incelenir. Çözelti berrak veya opak, renksiz ile açık sarısı olmalıdır ve gözle görülebilir partiküller içermemelidir. Sulandırılarak hazırlanan çözeltinin rengi karakteristik değilse veya partiküller içeriyorsa uygulanmamalıdır.
6. Sulandırılarak hazırlanan çözelti flakondan çekilmeden önce flakon 3 kez yavaşça ters çevrilmelidir.
7. 21-25 ölçü iğneli enjektör kullanılarak, sulandırılarak hazırlanmış olan 5 ml’lik ENTYVIO (300 mg) enjektöre çekilir.
8. Sulandırılarak hazırlanmış olan 5 ml’lik ENTYVIO (300 mg), 250 ml steril %0.9 sodyum klorür çözeltisine eklenir ve infüzyon torbası hafifçe karıştırılır (ENTYVIO eklenmeden önce infüzyon torbasından 5 ml %0.9 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).

ENTYVIO koruyucu içermez. İnfüzyon çözeltisi sulandırılarak hazırlandıktan sonra mümkün olan en kısa süre içinde kullanılmalıdır. Ancak eğer gerekli ise, infüzyon çözeltisi 24 saate kadar saklanabilir: bu 24 saatlik süre 20°C-25°C’de en fazla 12 saati içerebilir; diğer tüm bekleme süreleri 2°C-8°C’de olmalıdır. Dondurulmamalıdır. İnfüzyon çözeltisinin kullanılmamış kısmı varsa tekrar kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11
Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 633 78 00
Faks: 0216 633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/125

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ