



ENTYVIO[®]

Takeda Pharma Ltda.

Pó liofilizado para
solução injetável

300 mg



ENTYVIO®
vedolizumabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de vedolizumabe.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina, cloridrato de arginina e polissorbato 80.

Após a reconstituição cada mL contém 60 mg de vedolizumabe.

1.INDICAÇÕES

ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

- Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).
- Doença de *Crohn* moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite ulcerativa

Estudo controlado por placebo

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa (escore de Mayo de 6 a 12, com subescore por endoscopia ≥ 2) foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou desfechos de eficácia na Semana 6 e na Semana 52 (GEMINI I). Os pacientes incluídos no estudo haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou o antagonista de TNF- α infliximabe (incluindo pacientes sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de aminossalicilatos orais, corticosteroides e/ou imunomoduladores foram permitidas.

Para a avaliação dos desfechos na Semana 6, 374 pacientes foram randomizados em forma duplo-cega (3:2) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo na Semana 0 e Semana 2. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como redução ≥ 3 pontos no escore completo de Mayo e $\geq 30\%$ em relação ao momento basal, com redução concomitante de ≥ 1 ponto no subescore de hemorragia retal ou ≤ 1 ponto no subescore absoluto de hemorragia retal) na Semana 6. A Tabela 1 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 1: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 6

Desfecho	Placebo N=149	Vedolizumabe N=225
Resposta clínica	26%	47%*
Remissão clínica §	5%	17%†
Cicatrização da mucosa ¶	25%	41%‡

* $p < 0,0001$

† $p \leq 0,001$

‡ $p < 0,05$

§ Remissão clínica: Escore completo de Mayo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto

¶ Cicatrização da mucosa: subescore de Mayo ≤ 1 ponto por endoscopia

O efeito benéfico do vedolizumabe na resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa foi observado em pacientes sem exposição anterior a antagonista de TNF- α , assim como naqueles pacientes que haviam falhado ao tratamento anterior com antagonista de TNF- α .

No GEMINI I duas coortes de pacientes receberam vedolizumabe na semana 0 e semana 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber tratamento duplo-cego com 300 mg de vedolizumabe ou placebo e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 373 pacientes da coorte 1 e 2 que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica na Semana 6 foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a

cada quatro semanas. Com início na Semana 6, os pacientes que haviam alcançado resposta clínica e estavam recebendo corticosteroides deveriam iniciar um regime de redução da dose do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na semana 52. A Tabela 2 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 2: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 52

Desfecho	Placebo N=126*	VDZ Q8S N=122	VDZ Q4S N=125
Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]
Resposta clínica durável #	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]
Remissão clínica durável ¶	9%	20% [§]	24% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides *	14%	31% [§]	45% [†]

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas

*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

[†] p<0,0001

[‡] p<0,001

[§] p<0,05

Resposta clínica durável: resposta clínica nas Semanas 6 e 52

¶ Remissão clínica durável: remissão clínica nas Semanas 6 e 52

* Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi 72 para placebo, 70 para vedolizumabe a cada oito semanas e 73 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

Análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. Aproximadamente um terço dos pacientes havia falhado com o tratamento anterior com antagonista de TNF- α . Entre estes pacientes, 37% recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 35% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 5% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhoras na resposta clínica durável (47%, 43%, 16%), cicatrização da mucosa (42%, 48%, 8%), remissão clínica durável (21%, 13%, 3%) e remissão clínica livre de corticosteroide (23%, 32%, 4%) foram observadas na população com falha anterior a antagonista de TNF- α tratada com vedolizumabe a cada oito semanas, vedolizumabe a cada quatro semanas e placebo, respectivamente.

Os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Resposta clínica, com base nos escores parciais de Mayo, foi alcançada na Semana 10 e Semana 14 por uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe (32% e 39%, respectivamente) comparados aos pacientes que receberam placebo (15% e 21%, respectivamente).

Os pacientes que apresentaram perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas poderiam entrar em um estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 25% destes pacientes na Semana 28 e Semana 52.

Os pacientes que alcançaram uma resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e apresentaram perda da resposta poderiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 45% destes pacientes em 28 semanas e 36% em 52 semanas.

Neste estudo aberto de extensão, os benefícios do tratamento com vedolizumabe, avaliados pelos escore parcial de Mayo, remissão clínica e resposta clínica foram observados por até 348 semanas.

A qualidade de vida associada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), um instrumento específico de doença, e pelo SF-36 e EQ-5D, que são medidas genéricas. A análise exploratória mostra que houve melhora clinicamente significativa para os grupos vedolizumabe e a melhora era significativamente maior, em comparação com o grupo placebo na Semana 6 e na Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, todas subescalas do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) e em todas as subescalas do SF-36, incluindo o Resumo do Componente Físico (RCF) e o Resumo do Componente Mental (RCM).

Estudo controlado por comparador ativo

A eficácia e a segurança de vedolizumabe intravenoso foram comparadas com as de adalimumabe subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada à grave (escore de Mayo de 6 a 12 com subescore endoscópico ≥ 2) em um estudo de superioridade, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo.

No estudo, 769 pacientes foram randomizados e tratados para receber vedolizumabe intravenoso e placebo subcutâneo (n=383) ou adalimumabe subcutâneo e placebo intravenoso (n=386); Os pacientes no grupo de tratamento com vedolizumabe receberam 300 mg de vedolizumabe por via intravenosa no Dia 1, Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46, juntamente com placebo subcutâneo no Dia 1, Semana 2 e a cada 2 semanas até a Semana 50. Os pacientes no grupo adalimumabe receberam 160 mg de adalimumabe subcutâneo no Dia 1, 80 mg na Semana 2 e 40 mg na Semana 4 e a cada 2 semanas a partir de então, até a Semana 50, conjuntamente com placebo intravenoso no Dia 1 das Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46. Os pacientes foram tratados por 52 semanas. Não houve escalonamento de dose em qualquer grupo de tratamento durante o estudo.

As características basais gerais foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Os pacientes incluídos tinham falhado (resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância) a uma terapia convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonista de TNF α (diferente de adalimumabe). A exposição prévia a antagonista de TNF α foi limitada e 25% da população do estudo. No geral, 79,1% dos pacientes randomizados nunca tinham usado terapia com antagonista de TNF α .

O desfecho primário foi a proporção de pacientes atingindo remissão clínica na Semana 52 (definida como um escore Mayo completo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto). Uma taxa de remissão maior foi observada em pacientes recebendo vedolizumabe (31,3%; 120/383) em comparação aos pacientes recebendo adalimumabe (22,5%; 87/386). Essa diferença de tratamento foi estatisticamente e clinicamente significativa (diferença ajustada entre grupos de tratamento: 8,8 [IC 95%: 2,5; 15,0]; p=0,0061).

Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes atingindo cicatrização de mucosa na Semana 52 (definida como subescore endoscópico Mayo ≤ 1 ponto) e a proporção de pacientes atingindo remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52. Uma proporção maior de pacientes recebendo vedolizumabe (39,7%; 152/383) atingiu cicatrização de mucosa em comparação a 27,7% (107/386) dos pacientes tratados com adalimumabe. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi 11,9 [IC 95%: 5,3; 18,5]; p=0,0005. Mais pacientes no grupo adalimumabe (21,8%; 26/119) atingiram remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52 do que no grupo vedolizumabe (12,6%, 14/111). A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi -9,3 [IC 95%: -18,9; 0,4] e não foi estatisticamente significativa.

Doença de Crohn

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn moderadamente a gravemente ativa (escore do Índice de Atividade da doença de Crohn [IADC] de 220 a 450) foram avaliadas em um estudo controlado de 52 semanas (GEMINI II) e em um estudo controlado de 10 semanas (GEMINI III). Os pacientes incluídos haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de corticosteroides orais, imunomoduladores e antibióticos eram permitidas.

O estudo GEMINI II foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de avaliação de desfechos de eficácia na Semana 6 e Semana 52. Os pacientes (n=368) foram randomizados de forma duplo-cega (3:2) para receber duas doses de 300 mg de vedolizumabe ou placebo, na Semana 0 e Semana 2. Os dois desfechos primários eram a proporção de pacientes em remissão clínica (definida como escore do IADC ≤ 150 pontos) na Semana 6 e a proporção de pacientes com melhora da resposta clínica (definida como redução ≥ 100 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6 (Tabela 3).

O estudo GEMINI II possuía duas coortes de pacientes que receberam vedolizumabe na semana 0 e 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo de forma duplo-cega e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 461 pacientes das coortes 1 e 2, que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica (definida como redução ≥ 70 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6, foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Os pacientes que apresentavam resposta clínica na Semana 6 deveriam iniciar a redução do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 52 (Tabela 4).

O estudo GEMINI III foi um segundo estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia na Semana 6 e Semana 10 no subgrupo de pacientes definidos como tendo falhado com pelo menos um tratamento convencional e falhado com tratamento com antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária), assim como a população global, que também incluiu pacientes que falharam com pelo menos um tratamento convencional e eram virgens de tratamento com antagonistas de TNF- α . Os pacientes (N=416), o que incluiu aproximadamente 75% dos pacientes com falhas a antagonistas de TNF- α , foram randomizados de forma duplo-cega (1:1) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo nas Semanas 0, 2 e 6. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 6 na subpopulação de falha com antagonistas de TNF- α . Como anotado na Tabela 3, embora o desfecho primário não fosse atingido, as análises exploratórias mostram que foram observados resultados clinicamente significativos.

Tabela 3: Resultados de Eficácia para os Estudos GEMINI II e III na Semana 6 e Semana 10

Desfecho do estudo	Placebo	Vedolizumabe
Estudo GEMINI II		
Remissão clínica, Semana 6		
Global	7% (n=148)	15%* (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	4% (n=70)	11% (n=105)
Virgem de antagonista de TNF- α	9% (n=76)	17% (n=109)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global	26% (n=148)	31% [†] (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	23% (n=70)	24% (n=105)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	30% (n=76)	42% (n=109)
Variação da PCR sérica do momento basal para a Semana 6, mediana (mcg/mL)		
Global [‡]	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
Estudo GEMINI III		
Remissão clínica, Semana 6		
Global [‡]	12% (n=207)	19%* (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [#]	12% (n=157)	15% [§] (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	12% (n=50)	31% (n=51)
Remissão clínica, Semana 10		
Global	13% (n=207)	29% (n=209)
Falha a antagonista de TNF- α ^{#,‡}	12% (n=157)	27% (n=158)
Virgem de antagonista de TNF- α	16% (n=50)	35% (n=51)
Remissão clínica sustentada ^{¶,•}		
Global	8% (n=207)	15% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α ^{#,‡}	8% (n=157)	12% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	8% (n=50)	26% (n=51)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global [*]	23% (n=207)	39% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [‡]	22% (n=157)	39% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α [*]	24% (n=50)	39% (n=51)

* p<0,05

[†] Não estatisticamente significativa

[‡] Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado

[§] Não estatisticamente significativa. Portanto, os outros desfechos não foram testados estatisticamente.

[#] n=157 para placebo e n=158 para vedolizumabe

[¶] Remissão clínica sustentada: remissão clínica nas Semanas 6 e 10

[•] Desfecho exploratório

Tabela 4: Resultados de Eficácia do GEMINI II na Semana 52

	Placebo N=153*	VDZ Q8S N=154	VDZ Q4S N=154
Remissão clínica	22%	39% [†]	36% [‡]
Melhora da resposta clínica	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remissão clínica livre de corticoides [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remissão clínica durável [#]	14%	21%	16%

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas

*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

†p<0.001

‡p<0.05

§ Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi: 82 para placebo, 82 para vedolizumabe a cada oito semanas e 80 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

Remissão clínica durável: remissão clínica em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final (Semana 52).

As análises exploratórias examinaram os efeitos dos corticosteroides e imunomoduladores concomitantes na indução da remissão com o vedolizumabe. O tratamento combinado, mais notavelmente com corticosteroides concomitantes, pareceu ser mais efetivo na indução da remissão na Doença de *Crohn* do que o vedolizumabe isolado ou com imunomoduladores concomitantes, que mostrou uma diferença menor na taxa de remissão em relação ao placebo. No GEMINI II, a taxa de remissão na Semana 6 foi de 10% (diferença de 2% em relação ao placebo, IC 95%: -6, 10), quando administrado sem corticosteroides comparada a 20% (diferença de 14% em relação ao placebo, IC 95%: -1, 29) quando administrado com corticosteroides concomitantes. No GEMINI III, as taxas de remissão clínica na Semana 6 e na Semana 10 foram 18% (diferença de 3% em relação ao placebo, IC 95%: -7, 13) e 22% (diferença de 8% em relação ao placebo, IC 95%: -3, 19) quando administrado sem corticosteroides comparado a 20% (diferença de 11% em relação ao placebo, IC 95%: 2, 20) e 35% (diferença de 23% em relação ao placebo, IC 95%: 12, 33) respectivamente, quando administrado com corticosteroides concomitantes. Estes efeitos foram observados quer os imunomoduladores fossem ou não administrados concomitantemente.

As análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. No GEMINI II, aproximadamente metade dos pacientes havia falhado anteriormente com tratamento com antagonistas de TNF- α . Entre estes pacientes, 28% que estavam recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 27% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 13% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhora da resposta clínica foi alcançada em 29%, 38% e 21%, respectivamente, e remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16% e 0%, respectivamente.

No GEMINI II, os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 foram mantidos no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Melhora da resposta clínica foi observada na Semana 10 e Semana 14 para proporções maiores de pacientes tratados com vedolizumabe (16% e 22%, respectivamente) comparado com os pacientes tratados com placebo (7% e 12%, respectivamente). Não houve diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre os grupos de tratamento nestes tempos. As análises da remissão clínica da Semana 52 em pacientes que não haviam respondido ao tratamento na Semana 6, mas que alcançaram resposta na Semana 10 ou Semana 14, indicam que os pacientes com doença de *Crohn* que não apresentam resposta podem se beneficiar de uma dose de vedolizumabe na Semana 10.

Os pacientes que apresentavam perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas no GEMINI II, podiam entrar no estudo aberto de extensão e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes foi observada remissão clínica em 23% dos pacientes na Semana 28 e 32% dos pacientes na Semana 52.

Os pacientes que alcançaram resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e 2 e que foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e perderam a resposta podiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes, a remissão clínica foi alcançada em 46% dos pacientes em 28 semanas e 41% dos pacientes em 52 semanas. Neste estudo aberto de extensão, remissão clínica e resposta clínica foram observadas nos pacientes por até 348 semanas.

As análises exploratórias mostraram melhora clinicamente significativa para os grupos do vedolizumabe a cada quatro semanas e a cada oito semanas no GEMINI II e a melhora foi significativamente maior em comparação ao grupo placebo, do momento basal para a Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, no escore total do IBDQ e nas subescalas do IBDQ de sintomas intestinais e função sistêmica.

Referências Bibliográficas



Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

Feagan BG, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.

Sands BE, Shafran I, Farraye FA, et al. Sa1272 Efficacy and Safety of Retreatment With Vedolizumab in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-278.

Feagan, B. et al. P501 Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *J Crohns Colitis*, n. 8, p. S276-S277, 2014.

Sands BE, et al P-098 Effects of Increased Vedolizumab Dosing Frequency on Clinical Remission and Response in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 20, n. suppl_1, p. S67-S67, 2014.

Loftus EV Jr, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-411.

Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21

Sands BE, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277.

Sands BE et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):97-106.

Sandborn, WJ et al. P497 Efficacy of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. *Journal of Crohn's and Colitis*, n. 8, p. S274-S275, 2014.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277

Rosario M et al. Exposure–efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):921-929. Vermeire S, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):412-424.

Sands BE, et al. Vedolizumab and Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26; 381 (13): 1215-1226.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos.

Código ATC: L04AA33

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de endotélio da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$.

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Colite Ulcerativa e da Doença de *Crohn*, que são condições inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, do trato gastrointestinal. O vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal em pacientes com Colite Ulcerativa e com Doença de *Crohn*. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com a MAdCAM-1 pelo vedolizumabe impede a transmigração dos linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o



tecido do parênquima em primatas não humanos e induziu um aumento reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino do vedolizumabe aliviou a inflamação gastrointestinal em sagui cabeça-de-algodão com colite, um modelo de Colite Ulcerativa.

Em indivíduos saudáveis, pacientes com Colite Ulcerativa ou pacientes com Doença de *Crohn*, o vedolizumabe não aumenta os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos e auxiliares (*helper*), linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células matadoras naturais (*natural killer*), no sangue periférico, sem observação de leucocitose. O vedolizumabe não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumabe não afetou as respostas imunológicas ao desafio antigênico na pele e no músculo (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Por outro lado, o vedolizumabe inibiu uma resposta imunológica a um desafio antigênico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com vedolizumabe intravenoso, em doses variando de 2 a 10 mg/kg, >95% de saturação dos receptores de $\alpha 4\beta 7$ em subgrupos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunológica do intestino foi observada em pacientes.

O vedolizumabe não afetou o tráfego de CD4+ e CD8+ para o sistema nervoso central, conforme evidenciado pela ausência de variação na razão de CD4+/CD8+ no líquido cefalorraquidiano antes e depois da administração do vedolizumabe em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com investigações em primatas não humanos, que não detectaram efeitos na vigilância imunológica do sistema nervoso central.

- Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e doses múltiplas de vedolizumabe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* moderadamente a gravemente ativas.

Absorção

Em pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na forma de infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0 e 2, as concentrações séricas mínimas na Semana 6 foram 27,9 mcg/mL (DP \pm 15,51) em Colite Ulcerativa e 26,8 mcg/mL (DP \pm 17,45) em Doença de *Crohn*. Com início na Semana 6, os pacientes receberam 300 mg de vedolizumabe a cada oito ou quatro semanas. Em pacientes com Colite Ulcerativa, as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 11,2 mcg/mL (DP \pm 7,24) e 38,3 mcg/mL (DP \pm 24,43), respectivamente. Nos pacientes com Doença de *Crohn* as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 13,0 mcg/mL (DP \pm 9,08) e 34,8 mcg/mL (DP \pm 22,55), respectivamente.

Distribuição

As análises da farmacocinética da população indicam que o volume de distribuição do vedolizumabe é aproximadamente 5 L. A ligação do vedolizumabe às proteínas plasmáticas não foi avaliada. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal terapêutico e sua ligação às proteínas plasmáticas não é esperada.

O vedolizumabe não cruza a barreira hematoencefálica após a administração intravenosa. O vedolizumabe na dose de 450 mg por via intravenosa, não foi detectado no líquido cerebrospinal de indivíduos saudáveis.

Eliminação e excreção

As análises da farmacocinética da população baseada em dados intravenosos e subcutâneos indicam que o vedolizumabe tem depuração total do organismo de aproximadamente 0,162 L/dia e meia-vida sérica de 26 dias. A via exata de eliminação do vedolizumabe não é conhecida. As análises da farmacocinética da população sugerem que albumina baixa, maior peso corporal, tratamento anterior com medicações anti-TNF- α e presença de anticorpo anti-vedolizumabe podem aumentar a depuração do vedolizumabe, a magnitude de seus efeitos não é considerada clinicamente relevante.

Linearidade

O vedolizumabe exibiu farmacocinética linear em concentrações séricas acima de 1 mcg/mL.

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do vedolizumabe.



Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Idade

A idade não tem impacto na depuração do vedolizumabe em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*, com base nas análises da farmacocinética da população. Não foram conduzidos estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, assim como em estudos da reprodução e de toxicologia do desenvolvimento.

Estudos de longo prazo de vedolizumabe em animais para avaliar o seu potencial carcinogênico não foram conduzidos pois não existem modelos farmacologicamente responsivos a anticorpos monoclonais. Em uma espécie farmacologicamente responsiva (macacos *cynomolgus*) não houve evidência de hiperplasia celular ou imunomodulação sistêmica que pudesse estar potencialmente associada com oncogênese em estudos de toxicologia de 13 semanas e 26 semanas. Além disso, não foram encontrados efeitos do vedolizumabe na taxa de proliferação ou citotoxicidade de uma linhagem de células tumorais humanas expressando a integrina $\alpha 4\beta 7$ *in vitro*.

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com o vedolizumabe em animais. Não é possível tirar conclusões definitivas dos órgãos reprodutores masculinos em macaco *cynomolgus* no estudo de toxicidade de dose repetida, mas considerando a falta de ligação do vedolizumabe ao tecido reprodutor masculino no macaco e no homem, e a fertilidade masculina intacta observada no camundongo com a integrina $\beta 7$ desativada, não se espera que o vedolizumabe afete a fertilidade masculina.

A administração do vedolizumabe em macacas *cynomolgus* grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em evidência de efeitos na teratogenicidade, no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal nos filhotes até 6 meses de idade. Níveis baixos (<300 mcg/L) de vedolizumabe foram detectados 28 dias após o parto no leite de 3 de 11 macacas *cynomolgus* tratadas com 100 mg/kg de vedolizumabe, administrado a cada duas semanas e não nos animais que receberam 10 mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENTYVIO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

ENTYVIO é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O vedolizumabe deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para gerenciar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Para as duas primeiras infusões, eles devem ser observados para sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Para todas as infusões subsequentes, os pacientes devem ser observados por aproximadamente uma hora após o término da infusão.

Reações relacionadas à infusão

Em estudos clínicos foram relatadas reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, sendo a maioria delas de gravidade leve a moderada (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Se ocorrer uma reação grave relacionada à infusão, reação anafilática, ou outra reação grave, a administração de ENTYVIO deve ser interrompida imediatamente e tratamento apropriado deve ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Se ocorrer uma reação leve a moderada à infusão, a velocidade da infusão pode ser diminuída ou a infusão pode ser interrompida e tratamento apropriado pode ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos). Uma vez que a reação leve ou moderada à infusão tenha se resolvido, a infusão pode ser continuada. Os médicos devem considerar o tratamento prévio (por exemplo, com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol).



antes da próxima infusão para pacientes com história de reação leve a moderada à infusão com vedolizumabe, a fim de minimizar os riscos (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Infecções

O ENTYVIO é um antagonista de integrina seletivo para o intestino, sem nenhuma atividade imunossupressora sistêmica identificada (veja PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Os médicos devem estar cientes do potencial aumento do risco de infecções oportunistas ou infecções para as quais o intestino é uma barreira de defesa (veja REAÇÕES ADVERSAS). O tratamento com ENTYVIO não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com ENTYVIO. Cautela deve ser exercida ao considerar o uso do vedolizumabe em pacientes com uma infecção crônica grave controlada ou história de infecções graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados de perto para a presença de infecções antes, durante e após o tratamento. ENTYVIO é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa (veja CONTRAINDICAÇÕES). Antes de iniciar o tratamento com vedolizumabe, os pacientes devem ser submetidos ao teste para tuberculose de acordo com as práticas locais. Se tuberculose latente for diagnosticada, iniciar o tratamento apropriado da tuberculose de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o vedolizumabe. Em pacientes diagnosticados com tuberculose durante o tratamento com vedolizumabe, suspender o vedolizumabe até que a infecção por tuberculose tenha se resolvido.

Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos saudáveis.

Os profissionais de saúde devem monitorar os pacientes em tratamento com vedolizumabe para quaisquer sinais e sintomas neurológicos novos ou agravamento destes sinais e sintomas, considerar o encaminhamento para um neurologista se isto ocorrer. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com vedolizumabe deve ser suspenso; se o diagnóstico for confirmado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inépcia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses.

Neoplasias malignas

O risco de neoplasias malignas está aumentado em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*. Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Uso anterior e concomitante de produtos biológicos

Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe.

Os pacientes previamente expostos ao natalizumabe devem esperar normalmente 12 semanas, no mínimo, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO, exceto se indicado de outra forma em função da condição clínica do paciente.

Não há dados de estudos clínicos do uso concomitante de vedolizumabe com imunossupressores biológicos. Portanto, o uso de ENTYVIO em tais pacientes não é recomendado.

Vacinas vivas e orais

Recomenda-se que todos os pacientes tenham suas imunizações atualizadas, de acordo com as orientações para imunização vigentes, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO. Os pacientes que estão recebendo tratamento com vedolizumabe podem continuar a receber vacinas não vivas (por exemplo, subunidade ou vacina inativada). Não há dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes que estão recebendo vedolizumabe. A administração da vacina contra influenza deve ser injetável, em linha com a prática clínica de rotina. Outras vacinas vivas podem ser administradas concomitantemente com o vedolizumabe apenas se os benefícios superarem claramente os riscos.



Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis, uma dose única de 750 mg de vedolizumabe não diminuiu as taxas de imunidade protetora para o vírus da hepatite B em indivíduos que foram vacinados por via intramuscular com três doses de antígeno de superfície da hepatite B recombinante. Os indivíduos expostos ao vedolizumabe apresentaram taxas menores de soroconversão após receber uma vacina oral, morta, contra cólera. O impacto em outras vacinas injetáveis, orais e nasais é desconhecido.

Indução de remissão na Doença de Crohn

A indução da remissão na Doença de Crohn pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. As razões para isto não são totalmente conhecidas e estão relacionadas, possivelmente, ao mecanismo de ação. Isto deve ser levado em consideração, particularmente em pacientes com doença ativa grave no momento basal, não tratados anteriormente com antagonistas de TNF- α (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As análises exploratórias de subgrupos dos estudos clínicos em Doença de Crohn sugeriram que o vedolizumabe, administrado em pacientes sem tratamento concomitante com corticosteroides, pode ser menos efetivo para a indução de remissão na Doença de Crohn do que naqueles pacientes que já estão recebendo corticosteroides concomitantes (independente do uso concomitante de imunomoduladores; veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

- Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com ENTYVIO.

- Gravidez

Os dados sobre o uso do vedolizumabe durante a gravidez são limitados. Não há estudos com vedolizumabe em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade para a reprodução com a administração intravenosa de vedolizumabe a coelhos e macacos. (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

ENTYVIO só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem claramente qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

- Lactação

Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. Em um estudo de lactação apenas com leite, que avaliou a concentração de vedolizumabe no leite materno de mulheres lactantes com colite ulcerativa ativa ou doença de Crohn recebendo vedolizumabe, a concentração de vedolizumabe no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida em estudos históricos de vedolizumabe. A dose diária média estimada de vedolizumabe ingerida pelo lactente foi de 0,02 mg/kg/dia, a qual é, aproximadamente 21% da dose diária média materna ajustada ao peso corporal. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente.

- Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do vedolizumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados formalmente em estudos em animais (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ENTYVIO pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tontura foi relatada em um número pequeno de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com Colite Ulcerativa e Doença de Crohn com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminosalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado.



Vacinações

As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com ENTYVIO (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

ENTYVIO pó liofilizado para solução injetável tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, a solução reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, a solução pode ser armazenada por até 24 horas incluindo até 12 horas em temperatura de 20-25°C e o tempo restante em temperatura de 2°C-8°C. Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

O pó liofilizado para solução injetável é um pó branco a quase branco para solução para infusão que deve ser reconstituído e diluído antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ENTYVIO deve ser iniciado e supervisionado por profissionais da saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da Colite Ulcerativa ou da Doença de *Crohn*.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

ENTYVIO deve ser administrado apenas por via intravenosa, após ser reconstituído e diluído. A infusão intravenosa deve ser administrada durante 30 minutos de duração. Não administrar por injeção intravenosa ou injeção em bolus. O pó liofilizado do vedolizumabe deve ser reconstituído em água estéril para injeção e diluído em 250 mL de solução de 0,9% de cloreto de sódio antes da administração. Após a conclusão da infusão, lavar com 30 mL de 0,9% de solução de cloreto de sódio. Os pacientes devem ser monitorados durante e após a infusão (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Após a reconstituição cada mL de ENTYVIO contém 60 mg de vedolizumabe.

Instruções para a reconstituição e a infusão

1. Usar técnicas assépticas ao preparar a solução de ENTYVIO para a infusão intravenosa.
2. Remover a tampa flip-off do frasco e passar um algodão embebido em álcool na tampa de borracha. Reconstituir o produto com 4,8 mL de água para injeção estéril em temperatura ambiente (20-25°C), usando uma seringa com agulha de calibre 21-25.
3. Inserir a agulha no centro do batoque e direcionar o jato de líquido para a parede do frasco a fim de evitar a formação excessiva de espuma.
4. Girar o frasco cuidadosamente durante pelo menos 15 segundos. Não agitar vigorosamente ou inverter o frasco.
5. Deixar o frasco em repouso por até 20 minutos em temperatura ambiente (20-25°C) a fim de permitir a reconstituição e deixar a espuma assentar. O frasco pode ser girado e inspecionado quanto à dissolução durante este tempo. Se a dissolução não estiver completa depois de 20 minutos, aguardar mais 10 minutos para dissolução. Não use se o medicamento não se dissolver dentro de 30 minutos.
6. Inspeccionar a solução reconstituída visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da diluição. A solução deve ser límpida ou opalescente, incolor a amarelo claro e livre de partículas visíveis. A solução reconstituída com cor não característica ou contendo partículas não deve ser administrada.
7. Uma vez dissolvida, inverter o frasco cuidadosamente três vezes.
8. Imediatamente aspirar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído usando uma seringa de calibre 21-25.
9. Adicionar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído em bolsa de infusão contendo 250 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril e misturar cuidadosamente (os 5 mL da solução de cloreto de sódio 0,9% não devem ser retirados da bolsa de infusão antes da adição do ENTYVIO). Não adicionar outros



medicamentos à solução de infusão preparada ou ao equipo de infusão intravenosa. Administrar a solução para infusão durante 30 minutos.

ENTYVIO não contém conservantes. Uma vez reconstituído, a solução para infusão deve ser usada o quanto antes.

Estabilidade da solução reconstituída de vedolizumabe no frasco para injetáveis:

A estabilidade durante a utilização da solução reconstituída no frasco-ampola foi demonstrada durante 8 horas a 2°C-8°C.

Estabilidade da solução diluída de vedolizumabe em solução de cloreto de sódio a 0,9%:

A estabilidade em uso da solução diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% na bolsa da bomba de infusão foi demonstrada por 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C.

A estabilidade em uso combinada do vedolizumabe no frasco-ampola e na bolsa da bomba de infusão com solução de cloreto de sódio a 0,9% contempla um total de 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2°C-8°C para a solução reconstituída no frasco-ampola e até 12 horas de armazenamento a 20°C-25°C para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2°C-8°C) pelo resto do período de 24 horas.

Dessa forma, os cuidados de conservação são resumidos na tabela abaixo:

Cuidados de conservação		
	2°C-8°C	20°C-25°C
Solução reconstituída no frasco-ampola	8 horas	Não armazenar ¹
Solução diluída em cloreto de sódio 0,9%	24 horas ^{2,3}	12 horas ²

¹ Até 30 minutos são permitidos para reconstituição.

² Esse período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída em cloreto de sódio 0,9% e mantida somente na bolsa da bomba de infusão. Qualquer período que a solução reconstituída for mantida no frasco-ampola deve ser subtraído do período permitido de permanência total para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão.

³ Esse período pode incluir até 12 horas a 20°C-25°C.

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

Não guardar qualquer quantidade não utilizada da solução para infusão para reutilização.

Cada frasco contém somente uma dose.

Qualquer material ou resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com os procedimentos locais.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

POSOLOGIA

- Colite Ulcerativa

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

O tratamento de pacientes com Colite Ulcerativa deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

- Doença de Crohn

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

Os pacientes com Doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de ENTYVIO na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. O tratamento de pacientes com Doença de



Crohn deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

- Reinício do tratamento

Se o tratamento for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento com ENTYVIO, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em estudos clínicos o período de interrupção do tratamento se estendeu por até um ano. A eficácia foi recuperada com o reinício do tratamento, sem nenhum aumento evidente dos eventos adversos ou das reações relacionadas à infusão (veja REAÇÕES ADVERSAS).

- Corticosteróides

Em pacientes que responderem ao tratamento com ENTYVIO, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido a critério médico.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do vedolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade de 0 a 17 anos. Não há dados disponíveis.

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos. As análises da farmacocinética da população não mostraram efeito da idade (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes com comprometimento renal ou hepático

ENTYVIO não foi estudado nestas populações de pacientes e, portanto, não é possível recomendar uma dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O vedolizumabe foi estudado em três estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com Colite Ulcerativa (GEMINI I) ou Doença de *Crohn* (GEMINI II e III). Em dois estudos controlados (GEMINI I e II), envolvendo 1434 pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na Semana 0, Semana 2 e depois a cada oito semanas ou a cada quatro semanas por até 52 semanas e 297 pacientes que receberam placebo por até 52 semanas, foram relatados eventos adversos em 84% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 78% dos pacientes tratados com placebo. Ao longo de 52 semanas, 19% dos pacientes tratados com vedolizumabe experimentaram eventos adversos graves comparado a 13% dos pacientes tratados com placebo. Taxas similares de eventos adversos foram observadas nos grupos tratados a cada oito semanas e a cada quatro semanas nos estudos clínicos de fase 3. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 9% para os pacientes tratados com vedolizumabe e 10% para os pacientes tratados com placebo. Nos estudos combinados do GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, febre, fadiga, cefaleia, tosse. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em 4% dos pacientes que estavam recebendo vedolizumabe.

No estudo de indução GEMINI III, mais curto (10 semanas), placebo-controlado, os tipos de reações adversas relatadas foram semelhantes, mas ocorreram com frequência menor do que nos estudos mais longos de 52 semanas.

Outros 279 pacientes foram tratados com vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e, então, com placebo por até 52 semanas. Oitenta e quatro por cento (84%) destes pacientes apresentaram eventos adversos e 15% apresentaram eventos adversos graves.

Os pacientes (n=1822) incluídos anteriormente nos estudos de fase 2 ou 3 do vedolizumabe eram elegíveis para inclusão em um estudo aberto em andamento e receberam 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas.

Lista tabulada de reações adversas

A lista de reações adversas a seguir é baseada na experiência de estudos clínicos.

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite, cefaleia, artralgia.



Reação comum (>1/100 e <1/10): dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre; pneumonia; infecção por *Clostridium difficile*; herpes zoster; hemorragia retal; reação relacionada à infusão (astenia e desconforto no peito); reação no local da infusão (incluindo dor e irritação no local).

Reação incomum (>1/1000 e <1/100): infecção do trato respiratório; candidíase vulvovaginal, candidíase oral; foliculite; calafrios; sensação de frio; visão turva.

Reação muito rara (<1/10.000): reação anafilática; choque anafilático.

Reação desconhecida: doença pulmonar intersticial.

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações relacionadas à infusão

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 4% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 3% dos pacientes tratados com placebo apresentaram um evento adverso definido pelo investigador como reação relacionada à infusão (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nenhum evento adverso específico de reação relacionada à infusão ocorreu a uma taxa superior a 1%. A maioria das reações relacionadas à infusão foi de intensidade leve ou moderada e <1% resultou em interrupção do tratamento do estudo. As reações relacionadas à infusão observadas se resolveram, em geral, após a infusão, sem intervenção ou com intervenção mínima. A maioria das reações relacionadas à infusão ocorreu dentro das primeiras duas horas. Entre os pacientes que tiveram reações relacionadas à infusão, aqueles que receberam vedolizumabe tiveram mais reações nas primeiras duas horas comparados aos pacientes que receberam placebo e tiveram reações relacionadas à infusão. A maioria das reações relacionadas à infusão não foi grave e ocorreu durante a infusão ou dentro da primeira hora após o término da infusão.

Um evento adverso grave de reação relacionada à infusão foi relatado em um paciente com Doença de *Crohn* durante a segunda infusão (os sintomas relatados foram dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor, erupção cutânea e aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca) e foi controlado com sucesso com a interrupção da infusão e tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona IV. Em pacientes que receberam vedolizumabe nas Semanas 0 e 2, seguido por placebo, não foi observado aumento na taxa de reações relacionadas à infusão com o reinício do tratamento com vedolizumabe após a perda da resposta.

- Infecções

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecção foi 0,85 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,70 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram principalmente de nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o vedolizumabe após a resolução da infecção.

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecções graves foi 0,07 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,06 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. Não houve aumento significativo na taxa de infecções graves com o tempo.

Nos estudos controlados e abertos do vedolizumabe em adultos foram relatadas infecções graves, que incluíram tuberculose, septicemia (algumas fatais), septicemia por *Salmonella*, meningite por *Listeria* e colite por citomegalovírus.

Em estudos clínicos, a taxa de infecções em pacientes tratados com vedolizumabe com IMC de 30 kg/m² e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m².

- Imunogenicidade

Um método de eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detecção de anticorpos ao vedolizumabe foi desenvolvido e validado. Nos estudos controlados GEMINI I e II, a incidência de anticorpos antivedolizumabe nos pacientes que receberam tratamento contínuo por 52 semanas foi de 6% (86 pacientes de um total de 1427).. Dos 86 pacientes que testaram positivo para anticorpos antivedolizumabe, 20 foram persistentemente positivos (positivo para anticorpo antivedolizumabe em duas ou mais visitas do estudo) e 56 desenvolveram anticorpos neutralizantes antivedolizumabe.



No geral, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpo antivedolizumabe com a resposta clínica ou os eventos adversos.

- Neoplasias malignas

No geral, os resultados do programa clínico até o momento não sugerem um aumento do risco para neoplasias malignas com o tratamento com vedolizumabe. Entretanto, o número de neoplasias malignas era pequeno e a exposição a longo prazo foi limitada. As avaliações da segurança a longo prazo estão em andamento.

- Experiência Pós-comercialização

No contexto pós-comercialização foram identificados relatos de anafilaxia. A frequência de anafilaxia neste cenário é desconhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Doses de até 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose recomendada) foram administradas em estudos clínicos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitante da dose.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0271
Farm. Resp: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Hospira Inc.
McPherson – EUA

Ou

Patheon Italia S.p.A,
Ferentino – Itália

Ou

Takeda Pharmaceutical Company Limited
Hikari - Japão

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Austria GmbH
Linz – Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ENT_IV_0720_0823_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	Inclusão inicial	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
25/04/2018	0329817/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2017 25/04/2018	2308219/17- 4 0329817/18-5	70207 - MEDICAMENTOS – Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	26/03/2018 25/04/2018	5.Advertências e Precauções Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



					Texto de Bula – RDC 60/12				
23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
13/01/2020	0115143/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018 13/01/2020	1205029/18-6 0115143/20-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019 13/01/2020	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/03/2020	0715291/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3222711/19-6	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	10/02/2020	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



04/06/2020	1770558/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3222407/19-9 3222572/19-5	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	05/05/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
15/04/2021	1443046/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1443046/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
29/10/2021	4289831/21-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2020	4567607/20 -1	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	27/09/2021	DIZERES LEGAIS INCLUSÃO DE MUDANÇAS EDITORIAIS (4. CONTRAINDICAÇÕES E 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA)	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
10/05/2022	2704545/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2022	2704545/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



28/06/2023	0662501233	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2021	0191782/21-0	11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 75a. Inclusão ou substituição da via de Administração	09/01/2023	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



ENTYVIO®

Takeda Pharma Ltda.

Pó liofilizado para
solução injetável

300 mg

Apresentação institucional



ENTYVIO®
vedolizumabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de vedolizumabe.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina, cloridrato de arginina e polissorbato 80.

Após a reconstituição cada mL contém 60 mg de vedolizumabe.

1.INDICAÇÕES

ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

- Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).
- Doença de *Crohn* moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite ulcerativa

Estudo controlado por placebo

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa (escore de Mayo de 6 a 12, com subescore por endoscopia ≥ 2) foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou desfechos de eficácia na Semana 6 e na Semana 52 (GEMINI I). Os pacientes incluídos no estudo haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou o antagonista de TNF- α infliximabe (incluindo pacientes sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de aminossalicilatos orais, corticosteroides e/ou imunomoduladores foram permitidas.

Para a avaliação dos desfechos na Semana 6, 374 pacientes foram randomizados em forma duplo-cega (3:2) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo na Semana 0 e Semana 2. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como redução ≥ 3 pontos no escore completo de Mayo e $\geq 30\%$ em relação ao momento basal, com redução concomitante de ≥ 1 ponto no subescore de hemorragia retal ou ≤ 1 ponto no subescore absoluto de hemorragia retal) na Semana 6. A Tabela 1 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 1: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 6

Desfecho	Placebo N=149	Vedolizumabe N=225
Resposta clínica	26%	47%*
Remissão clínica §	5%	17%†
Cicatrização da mucosa ¶	25%	41%‡

* $p < 0,0001$

† $p \leq 0,001$

‡ $p < 0,05$

§ Remissão clínica: Escore completo de Mayo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto

¶ Cicatrização da mucosa: subescore de Mayo ≤ 1 ponto por endoscopia

O efeito benéfico do vedolizumabe na resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa foi observado em pacientes sem exposição anterior a antagonista de TNF- α , assim como naqueles pacientes que haviam falhado ao tratamento anterior com antagonista de TNF- α .

No GEMINI I duas coortes de pacientes receberam vedolizumabe na semana 0 e semana 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber tratamento duplo-cego com 300 mg de vedolizumabe ou placebo e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 373 pacientes da coorte 1 e 2 que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica na Semana 6 foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a

cada quatro semanas. Com início na Semana 6, os pacientes que haviam alcançado resposta clínica e estavam recebendo corticosteroides deveriam iniciar um regime de redução da dose do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na semana 52. A Tabela 2 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 2: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 52

Desfecho	Placebo N=126*	VDZ Q8S N=122	VDZ Q4S N=125
Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]
Resposta clínica durável #	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]
Remissão clínica durável ¶	9%	20% [§]	24% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides *	14%	31% [§]	45% [†]

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas

*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

[†] p<0,0001

[‡] p<0,001

[§] p<0,05

Resposta clínica durável: resposta clínica nas Semanas 6 e 52

¶ Remissão clínica durável: remissão clínica nas Semanas 6 e 52

* Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi 72 para placebo, 70 para vedolizumabe a cada oito semanas e 73 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

Análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. Aproximadamente um terço dos pacientes havia falhado com o tratamento anterior com antagonista de TNF- α . Entre estes pacientes, 37% recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 35% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 5% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhoras na resposta clínica durável (47%, 43%, 16%), cicatrização da mucosa (42%, 48%, 8%), remissão clínica durável (21%, 13%, 3%) e remissão clínica livre de corticosteroide (23%, 32%, 4%) foram observadas na população com falha anterior a antagonista de TNF- α tratada com vedolizumabe a cada oito semanas, vedolizumabe a cada quatro semanas e placebo, respectivamente.

Os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Resposta clínica, com base nos escores parciais de Mayo, foi alcançada na Semana 10 e Semana 14 por uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe (32% e 39%, respectivamente) comparados aos pacientes que receberam placebo (15% e 21%, respectivamente).

Os pacientes que apresentaram perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas poderiam entrar em um estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 25% destes pacientes na Semana 28 e Semana 52.

Os pacientes que alcançaram uma resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e apresentaram perda da resposta poderiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 45% destes pacientes em 28 semanas e 36% em 52 semanas.

Neste estudo aberto de extensão, os benefícios do tratamento com vedolizumabe, avaliados pelos escore parcial de Mayo, remissão clínica e resposta clínica foram observados por até 348 semanas.

A qualidade de vida associada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), um instrumento específico de doença, e pelo SF-36 e EQ-5D, que são medidas genéricas. A análise exploratória mostra que houve melhora clinicamente significativa para os grupos vedolizumabe e a melhora era significativamente maior, em comparação com o grupo placebo na Semana 6 e na Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, todas subescalas do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) e em todas as subescalas do SF-36, incluindo o Resumo do Componente Físico (RCF) e o Resumo do Componente Mental (RCM).

Estudo controlado por comparador ativo

A eficácia e a segurança de vedolizumabe intravenoso foram comparadas com as de adalimumabe subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada à grave (escore de Mayo de 6 a 12 com subescore endoscópico ≥ 2) em um estudo de superioridade, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo.

No estudo, 769 pacientes foram randomizados e tratados para receber vedolizumabe intravenoso e placebo subcutâneo (n=383) ou adalimumabe subcutâneo e placebo intravenoso (n=386); Os pacientes no grupo de tratamento com vedolizumabe receberam 300 mg de vedolizumabe por via intravenosa no Dia 1, Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46, juntamente com placebo subcutâneo no Dia 1, Semana 2 e a cada 2 semanas até a Semana 50. Os pacientes no grupo adalimumabe receberam 160 mg de adalimumabe subcutâneo no Dia 1, 80 mg na Semana 2 e 40 mg na Semana 4 e a cada 2 semanas a partir de então, até a Semana 50, conjuntamente com placebo intravenoso no Dia 1 das Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46. Os pacientes foram tratados por 52 semanas. Não houve escalonamento de dose em qualquer grupo de tratamento durante o estudo.

As características basais gerais foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Os pacientes incluídos tinham falhado (resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância) a uma terapia convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonista de TNF α (diferente de adalimumabe). A exposição prévia a antagonista de TNF α foi limitada e 25% da população do estudo. No geral, 79,1% dos pacientes randomizados nunca tinham usado terapia com antagonista de TNF α .

O desfecho primário foi a proporção de pacientes atingindo remissão clínica na Semana 52 (definida como um escore Mayo completo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto). Uma taxa de remissão maior foi observada em pacientes recebendo vedolizumabe (31,3%; 120/383) em comparação aos pacientes recebendo adalimumabe (22,5%; 87/386). Essa diferença de tratamento foi estatisticamente e clinicamente significativa (diferença ajustada entre grupos de tratamento: 8,8 [IC 95%: 2,5; 15,0]; p=0,0061).

Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes atingindo cicatrização de mucosa na Semana 52 (definida como subescore endoscópico Mayo ≤ 1 ponto) e a proporção de pacientes atingindo remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52. Uma proporção maior de pacientes recebendo vedolizumabe (39,7%; 152/383) atingiu cicatrização de mucosa em comparação a 27,7% (107/386) dos pacientes tratados com adalimumabe. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi 11,9 [IC 95%: 5,3; 18,5]; p=0,0005. Mais pacientes no grupo adalimumabe (21,8%; 26/119) atingiram remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52 do que no grupo vedolizumabe (12,6%, 14/111). A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi -9,3 [IC 95%: -18,9; 0,4] e não foi estatisticamente significativa.

Doença de Crohn

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn moderadamente a gravemente ativa (escore do Índice de Atividade da doença de Crohn [IADC] de 220 a 450) foram avaliadas em um estudo controlado de 52 semanas (GEMINI II) e em um estudo controlado de 10 semanas (GEMINI III). Os pacientes incluídos haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de corticosteroides orais, imunomoduladores e antibióticos eram permitidas.

O estudo GEMINI II foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de avaliação de desfechos de eficácia na Semana 6 e Semana 52. Os pacientes (n=368) foram randomizados de forma duplo-cega (3:2) para receber duas doses de 300 mg de vedolizumabe ou placebo, na Semana 0 e Semana 2. Os dois desfechos primários eram a proporção de pacientes em remissão clínica (definida como escore do IADC ≤ 150 pontos) na Semana 6 e a proporção de pacientes com melhora da resposta clínica (definida como redução ≥ 100 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6 (Tabela 3).

O estudo GEMINI II possuía duas coortes de pacientes que receberam vedolizumabe na semana 0 e 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo de forma duplo-cega e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 461 pacientes das coortes 1 e 2, que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica (definida como redução ≥ 70 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6, foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Os pacientes que apresentavam resposta clínica na Semana 6 deveriam iniciar a redução do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 52 (Tabela 4).

O estudo GEMINI III foi um segundo estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a eficácia na Semana 6 e Semana 10 no subgrupo de pacientes definidos como tendo falhado com pelo menos um tratamento convencional e falhado com tratamento com antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária), assim como a população global, que também incluiu pacientes que falharam com pelo menos um tratamento convencional e eram virgens de tratamento com antagonistas de TNF- α . Os pacientes (N=416), o que incluiu aproximadamente 75% dos pacientes com falhas a antagonistas de TNF- α , foram randomizados de forma duplo-cega (1:1) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo nas Semanas 0, 2 e 6. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 6 na subpopulação de falha com antagonistas de TNF- α . Como anotado na Tabela 3, embora o desfecho primário não fosse atingido, as análises exploratórias mostram que foram observados resultados clinicamente significativos.

Tabela 3: Resultados de Eficácia para os Estudos GEMINI II e III na Semana 6 e Semana 10

Desfecho do estudo	Placebo	Vedolizumabe
Estudo GEMINI II		
Remissão clínica, Semana 6		
Global	7% (n=148)	15%* (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	4% (n=70)	11% (n=105)
Virgem de antagonista de TNF- α	9% (n=76)	17% (n=109)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global	26% (n=148)	31% [†] (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	23% (n=70)	24% (n=105)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	30% (n=76)	42% (n=109)
Variação da PCR sérica do momento basal para a Semana 6, mediana (mcg/mL)		
Global [‡]	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
Estudo GEMINI III		
Remissão clínica, Semana 6		
Global [‡]	12% (n=207)	19%* (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [#]	12% (n=157)	15% [§] (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	12% (n=50)	31% (n=51)
Remissão clínica, Semana 10		
Global	13% (n=207)	29% (n=209)
Falha a antagonista de TNF- α ^{#,‡}	12% (n=157)	27% (n=158)
Virgem de antagonista de TNF- α	16% (n=50)	35% (n=51)
Remissão clínica sustentada ^{¶,•}		
Global	8% (n=207)	15% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α ^{#,‡}	8% (n=157)	12% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	8% (n=50)	26% (n=51)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global [*]	23% (n=207)	39% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [‡]	22% (n=157)	39% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α [*]	24% (n=50)	39% (n=51)

* p<0,05

[†] Não estatisticamente significativa

[‡] Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado

[§] Não estatisticamente significativa. Portanto, os outros desfechos não foram testados estatisticamente.

[#] n=157 para placebo e n=158 para vedolizumabe

[¶] Remissão clínica sustentada: remissão clínica nas Semanas 6 e 10

[•] Desfecho exploratório

Tabela 4: Resultados de Eficácia do GEMINI II na Semana 52

	Placebo N=153*	VDZ Q8S N=154	VDZ Q4S N=154
Remissão clínica	22%	39% [†]	36% [‡]
Melhora da resposta clínica	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remissão clínica livre de corticoides [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remissão clínica durável [#]	14%	21%	16%

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas



*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

† $p < 0.001$

‡ $p < 0.05$

§ Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi: 82 para placebo, 82 para vedolizumabe a cada oito semanas e 80 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

Remissão clínica durável: remissão clínica em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final (Semana 52).

As análises exploratórias examinaram os efeitos dos corticosteroides e imunomoduladores concomitantes na indução da remissão com o vedolizumabe. O tratamento combinado, mais notavelmente com corticosteroides concomitantes, pareceu ser mais efetivo na indução da remissão na Doença de *Crohn* do que o vedolizumabe isolado ou com imunomoduladores concomitantes, que mostrou uma diferença menor na taxa de remissão em relação ao placebo. No GEMINI II, a taxa de remissão na Semana 6 foi de 10% (diferença de 2% em relação ao placebo, IC 95%: -6, 10), quando administrado sem corticosteroides comparada a 20% (diferença de 14% em relação ao placebo, IC 95%: -1, 29) quando administrado com corticosteroides concomitantes. No GEMINI III, as taxas de remissão clínica na Semana 6 e na Semana 10 foram 18% (diferença de 3% em relação ao placebo, IC 95%: -7, 13) e 22% (diferença de 8% em relação ao placebo, IC 95%: -3, 19) quando administrado sem corticosteroides comparado a 20% (diferença de 11% em relação ao placebo, IC 95%: 2, 20) e 35% (diferença de 23% em relação ao placebo, IC 95%: 12, 33) respectivamente, quando administrado com corticosteroides concomitantes. Estes efeitos foram observados quer os imunomoduladores fossem ou não administrados concomitantemente.

As análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. No GEMINI II, aproximadamente metade dos pacientes havia falhado anteriormente com tratamento com antagonistas de TNF- α . Entre estes pacientes, 28% que estavam recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 27% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 13% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhora da resposta clínica foi alcançada em 29%, 38% e 21%, respectivamente, e remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16% e 0%, respectivamente.

No GEMINI II, os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 foram mantidos no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Melhora da resposta clínica foi observada na Semana 10 e Semana 14 para proporções maiores de pacientes tratados com vedolizumabe (16% e 22%, respectivamente) comparado com os pacientes tratados com placebo (7% e 12%, respectivamente). Não houve diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre os grupos de tratamento nestes tempos. As análises da remissão clínica da Semana 52 em pacientes que não haviam respondido ao tratamento na Semana 6, mas que alcançaram resposta na Semana 10 ou Semana 14, indicam que os pacientes com doença de *Crohn* que não apresentam resposta podem se beneficiar de uma dose de vedolizumabe na Semana 10.

Os pacientes que apresentavam perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas no GEMINI II, podiam entrar no estudo aberto de extensão e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes foi observada remissão clínica em 23% dos pacientes na Semana 28 e 32% dos pacientes na Semana 52.

Os pacientes que alcançaram resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e 2 e que foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e perderam a resposta podiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes, a remissão clínica foi alcançada em 46% dos pacientes em 28 semanas e 41% dos pacientes em 52 semanas. Neste estudo aberto de extensão, remissão clínica e resposta clínica foram observadas nos pacientes por até 348 semanas.

As análises exploratórias mostraram melhora clinicamente significativa para os grupos do vedolizumabe a cada quatro semanas e a cada oito semanas no GEMINI II e a melhora foi significativamente maior em comparação ao grupo placebo, do momento basal para a Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, no escore total do IBDQ e nas subescalas do IBDQ de sintomas intestinais e função sistêmica.

Referências Bibliográficas



Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

Feagan BG, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.

Sands BE, Shafran I, Farraye FA, et al. Sa1272 Efficacy and Safety of Retreatment With Vedolizumab in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-278.

Feagan, B. et al. P501 Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *J Crohns Colitis*, n. 8, p. S276-S277, 2014.

Sands BE, et al P-098 Effects of Increased Vedolizumab Dosing Frequency on Clinical Remission and Response in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 20, n. suppl_1, p. S67-S67, 2014.

Loftus EV Jr, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-411.

Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21

Sands BE, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277.

Sands BE et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):97-106.

Sandborn, WJ et al. P497 Efficacy of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. *Journal of Crohn's and Colitis*, n. 8, p. S274-S275, 2014.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277

Rosario M et al. Exposure–efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):921-929. Vermeire S, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):412-424.

Sands BE, et al. Vedolizumab and Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26; 381 (13): 1215-1226.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos.

Código ATC: L04AA33

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de endereço da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$.

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Colite Ulcerativa e da Doença de *Crohn*, que são condições inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, do trato gastrointestinal. O vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal em pacientes com Colite Ulcerativa e com Doença de *Crohn*. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com a MAdCAM-1 pelo vedolizumabe impede a transmigração dos linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o



tecido do parênquima em primatas não humanos e induziu um aumento reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino do vedolizumabe aliviou a inflamação gastrointestinal em sagui cabeça-de-algodão com colite, um modelo de Colite Ulcerativa.

Em indivíduos saudáveis, pacientes com Colite Ulcerativa ou pacientes com Doença de *Crohn*, o vedolizumabe não aumenta os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos e auxiliares (*helper*), linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células matadoras naturais (*natural killer*), no sangue periférico, sem observação de leucocitose. O vedolizumabe não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumabe não afetou as respostas imunológicas ao desafio antigênico na pele e no músculo (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Por outro lado, o vedolizumabe inibiu uma resposta imunológica a um desafio antigênico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com vedolizumabe intravenoso, em doses variando de 2 a 10 mg/kg, >95% de saturação dos receptores de $\alpha 4\beta 7$ em subgrupos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunológica do intestino foi observada em pacientes.

O vedolizumabe não afetou o tráfego de CD4+ e CD8+ para o sistema nervoso central, conforme evidenciado pela ausência de variação na razão de CD4+/CD8+ no líquido cefalorraquidiano antes e depois da administração do vedolizumabe em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com investigações em primatas não humanos, que não detectaram efeitos na vigilância imunológica do sistema nervoso central.

- Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e doses múltiplas de vedolizumabe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* moderadamente a gravemente ativas.

Absorção

Em pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na forma de infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0 e 2, as concentrações séricas mínimas na Semana 6 foram 27,9 mcg/mL (DP \pm 15,51) em Colite Ulcerativa e 26,8 mcg/mL (DP \pm 17,45) em Doença de *Crohn*. Com início na Semana 6, os pacientes receberam 300 mg de vedolizumabe a cada oito ou quatro semanas. Em pacientes com Colite Ulcerativa, as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 11,2 mcg/mL (DP \pm 7,24) e 38,3 mcg/mL (DP \pm 24,43), respectivamente. Nos pacientes com Doença de *Crohn* as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 13,0 mcg/mL (DP \pm 9,08) e 34,8 mcg/mL (DP \pm 22,55), respectivamente.

Distribuição

As análises da farmacocinética da população indicam que o volume de distribuição do vedolizumabe é aproximadamente 5 L. A ligação do vedolizumabe às proteínas plasmáticas não foi avaliada. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal terapêutico e sua ligação às proteínas plasmáticas não é esperada.

O vedolizumabe não cruza a barreira hematoencefálica após a administração intravenosa. O vedolizumabe na dose de 450 mg por via intravenosa, não foi detectado no líquido cerebrospinal de indivíduos saudáveis.

Eliminação e excreção

As análises da farmacocinética da população baseada em dados intravenosos e subcutâneos indicam que o vedolizumabe tem depuração total do organismo de aproximadamente 0,162 L/dia e meia-vida sérica de 26 dias. A via exata de eliminação do vedolizumabe não é conhecida. As análises da farmacocinética da população sugerem que albumina baixa, maior peso corporal, tratamento anterior com medicações anti-TNF- α e presença de anticorpo anti-vedolizumabe podem aumentar a depuração do vedolizumabe, a magnitude de seus efeitos não é considerada clinicamente relevante.

Linearidade

O vedolizumabe exibiu farmacocinética linear em concentrações séricas acima de 1 mcg/mL.

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do vedolizumabe.



Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Idade

A idade não tem impacto na depuração do vedolizumabe em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*, com base nas análises da farmacocinética da população. Não foram conduzidos estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, assim como em estudos da reprodução e de toxicologia do desenvolvimento.

Estudos de longo prazo de vedolizumabe em animais para avaliar o seu potencial carcinogênico não foram conduzidos pois não existem modelos farmacologicamente responsivos a anticorpos monoclonais. Em uma espécie farmacologicamente responsiva (macacos *cynomolgus*) não houve evidência de hiperplasia celular ou imunomodulação sistêmica que pudesse estar potencialmente associada com oncogênese em estudos de toxicologia de 13 semanas e 26 semanas. Além disso, não foram encontrados efeitos do vedolizumabe na taxa de proliferação ou citotoxicidade de uma linhagem de células tumorais humanas expressando a integrina $\alpha 4\beta 7$ *in vitro*.

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com o vedolizumabe em animais. Não é possível tirar conclusões definitivas dos órgãos reprodutores masculinos em macaco *cynomolgus* no estudo de toxicidade de dose repetida, mas considerando a falta de ligação do vedolizumabe ao tecido reprodutor masculino no macaco e no homem, e a fertilidade masculina intacta observada no camundongo com a integrina $\beta 7$ desativada, não se espera que o vedolizumabe afete a fertilidade masculina.

A administração do vedolizumabe em macacas *cynomolgus* grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em evidência de efeitos na teratogenicidade, no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal nos filhotes até 6 meses de idade. Níveis baixos (<300 mcg/L) de vedolizumabe foram detectados 28 dias após o parto no leite de 3 de 11 macacas *cynomolgus* tratadas com 100 mg/kg de vedolizumabe, administrado a cada duas semanas e não nos animais que receberam 10 mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENTYVIO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

ENTYVIO é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O vedolizumabe deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para gerenciar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Para as duas primeiras infusões, eles devem ser observados para sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Para todas as infusões subsequentes, os pacientes devem ser observados por aproximadamente uma hora após o término da infusão.

Reações relacionadas à infusão

Em estudos clínicos foram relatadas reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, sendo a maioria delas de gravidade leve a moderada (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Se ocorrer uma reação grave relacionada à infusão, reação anafilática, ou outra reação grave, a administração de ENTYVIO deve ser interrompida imediatamente e tratamento apropriado deve ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Se ocorrer uma reação leve a moderada à infusão, a velocidade da infusão pode ser diminuída ou a infusão pode ser interrompida e tratamento apropriado pode ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos). Uma vez que a reação leve ou moderada à infusão tenha se resolvido, a infusão pode ser continuada. Os médicos devem considerar o tratamento prévio (por exemplo, com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol).



antes da próxima infusão para pacientes com história de reação leve a moderada à infusão com vedolizumabe, a fim de minimizar os riscos (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Infecções

O ENTYVIO é um antagonista de integrina seletivo para o intestino, sem nenhuma atividade imunossupressora sistêmica identificada (veja PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Os médicos devem estar cientes do potencial aumento do risco de infecções oportunistas ou infecções para as quais o intestino é uma barreira de defesa (veja REAÇÕES ADVERSAS). O tratamento com ENTYVIO não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com ENTYVIO. Cautela deve ser exercida ao considerar o uso do vedolizumabe em pacientes com uma infecção crônica grave controlada ou história de infecções graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados de perto para a presença de infecções antes, durante e após o tratamento. ENTYVIO é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa (veja CONTRAINDICAÇÕES). Antes de iniciar o tratamento com vedolizumabe, os pacientes devem ser submetidos ao teste para tuberculose de acordo com as práticas locais. Se tuberculose latente for diagnosticada, iniciar o tratamento apropriado da tuberculose de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o vedolizumabe. Em pacientes diagnosticados com tuberculose durante o tratamento com vedolizumabe, suspender o vedolizumabe até que a infecção por tuberculose tenha se resolvido.

Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos saudáveis.

Os profissionais de saúde devem monitorar os pacientes em tratamento com vedolizumabe para quaisquer sinais e sintomas neurológicos novos ou agravamento destes sinais e sintomas, considerar o encaminhamento para um neurologista se isto ocorrer. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com vedolizumabe deve ser suspenso; se o diagnóstico for confirmado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inépcia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses.

Neoplasias malignas

O risco de neoplasias malignas está aumentado em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*. Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Uso anterior e concomitante de produtos biológicos

Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe.

Os pacientes previamente expostos ao natalizumabe devem esperar normalmente 12 semanas, no mínimo, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO, exceto se indicado de outra forma em função da condição clínica do paciente.

Não há dados de estudos clínicos do uso concomitante de vedolizumabe com imunossupressores biológicos. Portanto, o uso de ENTYVIO em tais pacientes não é recomendado.

Vacinas vivas e orais

Recomenda-se que todos os pacientes tenham suas imunizações atualizadas, de acordo com as orientações para imunização vigentes, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO. Os pacientes que estão recebendo tratamento com vedolizumabe podem continuar a receber vacinas não vivas (por exemplo, subunidade ou vacina inativada). Não há dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes que estão recebendo vedolizumabe. A administração da vacina contra influenza deve ser injetável, em linha com a prática clínica de rotina. Outras vacinas vivas podem ser administradas concomitantemente com o vedolizumabe apenas se os benefícios superarem claramente os riscos.



Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis, uma dose única de 750 mg de vedolizumabe não diminuiu as taxas de imunidade protetora para o vírus da hepatite B em indivíduos que foram vacinados por via intramuscular com três doses de antígeno de superfície da hepatite B recombinante. Os indivíduos expostos ao vedolizumabe apresentaram taxas menores de soroconversão após receber uma vacina oral, morta, contra cólera. O impacto em outras vacinas injetáveis, orais e nasais é desconhecido.

Indução de remissão na Doença de Crohn

A indução da remissão na Doença de Crohn pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. As razões para isto não são totalmente conhecidas e estão relacionadas, possivelmente, ao mecanismo de ação. Isto deve ser levado em consideração, particularmente em pacientes com doença ativa grave no momento basal, não tratados anteriormente com antagonistas de TNF- α (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As análises exploratórias de subgrupos dos estudos clínicos em Doença de Crohn sugeriram que o vedolizumabe, administrado em pacientes sem tratamento concomitante com corticosteroides, pode ser menos efetivo para a indução de remissão na Doença de Crohn do que naqueles pacientes que já estão recebendo corticosteroides concomitantes (independente do uso concomitante de imunomoduladores; veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

- Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com ENTYVIO.

- Gravidez

Os dados sobre o uso do vedolizumabe durante a gravidez são limitados. Não há estudos com vedolizumabe em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade para a reprodução com a administração intravenosa de vedolizumabe a coelhos e macacos. (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

ENTYVIO só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem claramente qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

- Lactação

Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. Em um estudo de lactação apenas com leite, que avaliou a concentração de vedolizumabe no leite materno de mulheres lactantes com colite ulcerativa ativa ou doença de Crohn recebendo vedolizumabe, a concentração de vedolizumabe no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida em estudos históricos de vedolizumabe. A dose diária média estimada de vedolizumabe ingerida pelo lactente foi de 0,02 mg/kg/dia, a qual é, aproximadamente 21% da dose diária média materna ajustada ao peso corporal. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente.

- Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do vedolizumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados formalmente em estudos em animais (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ENTYVIO pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tontura foi relatada em um número pequeno de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com Colite Ulcerativa e Doença de Crohn com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminosalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado.



Vacinações

As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com ENTYVIO (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

ENTYVIO pó liofilizado para solução injetável tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, a solução reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, a solução pode ser armazenada por até 24 horas incluindo até 12 horas em temperatura de 20-25°C e o tempo restante em temperatura de 2°C-8°C. Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

O pó liofilizado para solução injetável é um pó branco a quase branco para solução para infusão que deve ser reconstituído e diluído antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ENTYVIO deve ser iniciado e supervisionado por profissionais da saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da Colite Ulcerativa ou da Doença de *Crohn*.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

ENTYVIO deve ser administrado apenas por via intravenosa, após ser reconstituído e diluído. A infusão intravenosa deve ser administrada durante 30 minutos de duração. Não administrar por injeção intravenosa ou injeção em bolus. O pó liofilizado do vedolizumabe deve ser reconstituído em água estéril para injeção e diluído em 250 mL de solução de 0,9% de cloreto de sódio antes da administração. Após a conclusão da infusão, lavar com 30 mL de 0,9% de solução de cloreto de sódio. Os pacientes devem ser monitorados durante e após a infusão (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Após a reconstituição cada mL de ENTYVIO contém 60 mg de vedolizumabe.

Instruções para a reconstituição e a infusão

1. Usar técnicas assépticas ao preparar a solução de ENTYVIO para a infusão intravenosa.
2. Remover a tampa flip-off do frasco e passar um algodão embebido em álcool na tampa de borracha. Reconstituir o produto com 4,8 mL de água para injeção estéril em temperatura ambiente (20-25°C), usando uma seringa com agulha de calibre 21-25.
3. Inserir a agulha no centro do batoque e direcionar o jato de líquido para a parede do frasco a fim de evitar a formação excessiva de espuma.
4. Girar o frasco cuidadosamente durante pelo menos 15 segundos. Não agitar vigorosamente ou inverter o frasco.
5. Deixar o frasco em repouso por até 20 minutos em temperatura ambiente (20-25°C) a fim de permitir a reconstituição e deixar a espuma assentar. O frasco pode ser girado e inspecionado quanto à dissolução durante este tempo. Se a dissolução não estiver completa depois de 20 minutos, aguardar mais 10 minutos para dissolução. Não use se o medicamento não se dissolver dentro de 30 minutos.
6. Inspeccionar a solução reconstituída visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da diluição. A solução deve ser límpida ou opalescente, incolor a amarelo claro e livre de partículas visíveis. A solução reconstituída com cor não característica ou contendo partículas não deve ser administrada.
7. Uma vez dissolvida, inverter o frasco cuidadosamente três vezes.
8. Imediatamente aspirar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído usando uma seringa de calibre 21-25.
9. Adicionar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído em bolsa de infusão contendo 250 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril e misturar cuidadosamente (os 5 mL da solução de cloreto de sódio 0,9% não devem ser retirados da bolsa de infusão antes da adição do ENTYVIO). Não adicionar outros



medicamentos à solução de infusão preparada ou ao equipo de infusão intravenosa. Administrar a solução para infusão durante 30 minutos.

ENTYVIO não contém conservantes. Uma vez reconstituído, a solução para infusão deve ser usada o quanto antes.

Estabilidade da solução reconstituída de vedolizumabe no frasco para injetáveis:

A estabilidade durante a utilização da solução reconstituída no frasco-ampola foi demonstrada durante 8 horas a 2°C-8°C.

Estabilidade da solução diluída de vedolizumabe em solução de cloreto de sódio a 0,9%:

A estabilidade em uso da solução diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% na bolsa da bomba de infusão foi demonstrada por 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C.

A estabilidade em uso combinada do vedolizumabe no frasco-ampola e na bolsa da bomba de infusão com solução de cloreto de sódio a 0,9% contempla um total de 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2°C-8°C para a solução reconstituída no frasco-ampola e até 12 horas de armazenamento a 20°C-25°C para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2°C-8°C) pelo resto do período de 24 horas.

Dessa forma, os cuidados de conservação são resumidos na tabela abaixo:

Cuidados de conservação		
	2°C-8°C	20°C-25°C
Solução reconstituída no frasco-ampola	8 horas	Não armazenar ¹
Solução diluída em cloreto de sódio 0,9%	24 horas ^{2,3}	12 horas ²

¹ Até 30 minutos são permitidos para reconstituição.

² Esse período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída em cloreto de sódio 0,9% e mantida somente na bolsa da bomba de infusão. Qualquer período que a solução reconstituída for mantida no frasco-ampola deve ser subtraído do período permitido de permanência total para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão.

³ Esse período pode incluir até 12 horas a 20°C-25°C.

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

Não guardar qualquer quantidade não utilizada da solução para infusão para reutilização.

Cada frasco contém somente uma dose.

Qualquer material ou resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com os procedimentos locais.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

POSOLOGIA

- Colite Ulcerativa

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

O tratamento de pacientes com Colite Ulcerativa deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

- Doença de Crohn

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

Os pacientes com Doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de ENTYVIO na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. O tratamento de pacientes com Doença de



Crohn deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

- Reinício do tratamento

Se o tratamento for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento com ENTYVIO, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em estudos clínicos o período de interrupção do tratamento se estendeu por até um ano. A eficácia foi recuperada com o reinício do tratamento, sem nenhum aumento evidente dos eventos adversos ou das reações relacionadas à infusão (veja REAÇÕES ADVERSAS).

- Corticosteróides

Em pacientes que responderem ao tratamento com ENTYVIO, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido a critério médico.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do vedolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade de 0 a 17 anos. Não há dados disponíveis.

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos. As análises da farmacocinética da população não mostraram efeito da idade (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes com comprometimento renal ou hepático

ENTYVIO não foi estudado nestas populações de pacientes e, portanto, não é possível recomendar uma dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O vedolizumabe foi estudado em três estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com Colite Ulcerativa (GEMINI I) ou Doença de *Crohn* (GEMINI II e III). Em dois estudos controlados (GEMINI I e II), envolvendo 1434 pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na Semana 0, Semana 2 e depois a cada oito semanas ou a cada quatro semanas por até 52 semanas e 297 pacientes que receberam placebo por até 52 semanas, foram relatados eventos adversos em 84% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 78% dos pacientes tratados com placebo. Ao longo de 52 semanas, 19% dos pacientes tratados com vedolizumabe experimentaram eventos adversos graves comparado a 13% dos pacientes tratados com placebo. Taxas similares de eventos adversos foram observadas nos grupos tratados a cada oito semanas e a cada quatro semanas nos estudos clínicos de fase 3. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 9% para os pacientes tratados com vedolizumabe e 10% para os pacientes tratados com placebo. Nos estudos combinados do GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, febre, fadiga, cefaleia, tosse. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em 4% dos pacientes que estavam recebendo vedolizumabe.

No estudo de indução GEMINI III, mais curto (10 semanas), placebo-controlado, os tipos de reações adversas relatadas foram semelhantes, mas ocorreram com frequência menor do que nos estudos mais longos de 52 semanas.

Outros 279 pacientes foram tratados com vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e, então, com placebo por até 52 semanas. Oitenta e quatro por cento (84%) destes pacientes apresentaram eventos adversos e 15% apresentaram eventos adversos graves.

Os pacientes (n=1822) incluídos anteriormente nos estudos de fase 2 ou 3 do vedolizumabe eram elegíveis para inclusão em um estudo aberto em andamento e receberam 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas.

Lista tabulada de reações adversas

A lista de reações adversas a seguir é baseada na experiência de estudos clínicos.

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite, cefaleia, artralgia.



Reação comum (>1/100 e <1/10): dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre; pneumonia; infecção por *Clostridium difficile*; herpes zoster; hemorragia retal; reação relacionada à infusão (astenia e desconforto no peito); reação no local da infusão (incluindo dor e irritação no local).

Reação incomum (>1/1000 e <1/100): infecção do trato respiratório; candidíase vulvovaginal, candidíase oral; foliculite; calafrios; sensação de frio; visão turva.

Reação muito rara (<1/10.000): reação anafilática; choque anafilático.

Reação desconhecida: doença pulmonar intersticial.

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações relacionadas à infusão

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 4% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 3% dos pacientes tratados com placebo apresentaram um evento adverso definido pelo investigador como reação relacionada à infusão (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nenhum evento adverso específico de reação relacionada à infusão ocorreu a uma taxa superior a 1%. A maioria das reações relacionadas à infusão foi de intensidade leve ou moderada e <1% resultou em interrupção do tratamento do estudo. As reações relacionadas à infusão observadas se resolveram, em geral, após a infusão, sem intervenção ou com intervenção mínima. A maioria das reações relacionadas à infusão ocorreu dentro das primeiras duas horas. Entre os pacientes que tiveram reações relacionadas à infusão, aqueles que receberam vedolizumabe tiveram mais reações nas primeiras duas horas comparados aos pacientes que receberam placebo e tiveram reações relacionadas à infusão. A maioria das reações relacionadas à infusão não foi grave e ocorreu durante a infusão ou dentro da primeira hora após o término da infusão.

Um evento adverso grave de reação relacionada à infusão foi relatado em um paciente com Doença de *Crohn* durante a segunda infusão (os sintomas relatados foram dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor, erupção cutânea e aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca) e foi controlado com sucesso com a interrupção da infusão e tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona IV. Em pacientes que receberam vedolizumabe nas Semanas 0 e 2, seguido por placebo, não foi observado aumento na taxa de reações relacionadas à infusão com o reinício do tratamento com vedolizumabe após a perda da resposta.

- Infecções

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecção foi 0,85 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,70 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram principalmente de nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o vedolizumabe após a resolução da infecção.

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecções graves foi 0,07 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,06 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. Não houve aumento significativo na taxa de infecções graves com o tempo.

Nos estudos controlados e abertos do vedolizumabe em adultos foram relatadas infecções graves, que incluíram tuberculose, septicemia (algumas fatais), septicemia por *Salmonella*, meningite por *Listeria* e colite por citomegalovírus.

Em estudos clínicos, a taxa de infecções em pacientes tratados com vedolizumabe com IMC de 30 kg/m² e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m².

- Imunogenicidade

Um método de eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detecção de anticorpos ao vedolizumabe foi desenvolvido e validado. Nos estudos controlados GEMINI I e II, a incidência de anticorpos antivedolizumabe nos pacientes que receberam tratamento contínuo por 52 semanas foi de 6% (86 pacientes de um total de 1427).. Dos 86 pacientes que testaram positivo para anticorpos antivedolizumabe, 20 foram persistentemente positivos (positivo para anticorpo antivedolizumabe em duas ou mais visitas do estudo) e 56 desenvolveram anticorpos neutralizantes antivedolizumabe.



No geral, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpo antivedolizumabe com a resposta clínica ou os eventos adversos.

- Neoplasias malignas

No geral, os resultados do programa clínico até o momento não sugerem um aumento do risco para neoplasias malignas com o tratamento com vedolizumabe. Entretanto, o número de neoplasias malignas era pequeno e a exposição a longo prazo foi limitada. As avaliações da segurança a longo prazo estão em andamento.

- Experiência Pós-comercialização

No contexto pós-comercialização foram identificados relatos de anafilaxia. A frequência de anafilaxia neste cenário é desconhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Doses de até 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose recomendada) foram administradas em estudos clínicos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitante da dose.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0271
Farm. Resp: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Hospira Inc.
McPherson – EUA

Ou

Patheon Italia S.p.A,
Ferentino – Itália

Ou

Takeda Pharmaceutical Company Limited
Hikari - Japão

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Austria GmbH
Linz – Áustria

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ENT_IV_0720_0823_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	Inclusão inicial	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
25/04/2018	0329817/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2017 25/04/2018	2308219/17- 4 0329817/18-5	70207 - MEDICAMENTOS – Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	26/03/2018 25/04/2018	5.Advertências e Precauções Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



					Texto de Bula – RDC 60/12				
23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
13/01/2020	0115143/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018 13/01/2020	1205029/18-6 0115143/20-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019 13/01/2020	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/03/2020	0715291/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3222711/19-6	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	10/02/2020	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



04/06/2020	1770558/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2019	3222407/19-9 3222572/19-5	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a Dados Clínicos	05/05/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
15/04/2021	1443046/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1443046/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
29/10/2021	4289831/21-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2020	4567607/20 -1	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	27/09/2021	DIZERES LEGAIS INCLUSÃO DE MUDANÇAS EDITORIAIS (4. CONTRAINDICAÇÕES E 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA)	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
10/05/2022	2704545/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2022	2704545/22-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



28/06/2023	0662501233	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2021	0191782/21-0	11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 75a. Inclusão ou substituição da via de Administração	09/01/2023	3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS



ENTYVIO[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução injetável

108 mg



ENTYVIO®

vedolizumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 108 mg de vedolizumabe em dose única (0,68 mL) na forma de seringa preenchida com caneta aplicadora.

Embalagem com 2 canetas preenchidas.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 108 mg de vedolizumabe em 0,68 mL de solução.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, L-histidina, monoclóridato de L-histidina, cloridrato de L-arginina, polissorbato 80, água para injetáveis.

1.INDICAÇÕES

ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

- Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).
- Doença de *Crohn* moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite Ulcerativa

A segurança e eficácia do vedolizumabe subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave (escore de Mayo 6 a 12 com subescore endoscópico ≥ 2) foi demonstrada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou os desfechos de eficácia na Semana 52 (VISIBLE 1).

No VISIBLE 1, os pacientes incluídos (n = 383) falharam em pelo menos uma terapia convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e /ou antagonistas do TNF α (incluindo não respondedores primários). Doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais, corticosteroides e/ou imunomoduladores foram permitidas.

Os pacientes que obtiveram resposta clínica ao tratamento aberto com vedolizumabe intravenoso na Semana 6 foram elegíveis para serem randomizados. Para a avaliação dos desfechos da Semana 52, 216 (56,4%) pacientes foram randomizados e tratados de forma duplo-cega (2:1:1) com um dos seguintes regimes: vedolizumabe subcutâneo 108 mg a cada 2 semanas, vedolizumabe intravenoso 300 mg a cada 8 semanas ou placebo.

Os dados demográficos da linha de base foram semelhantes para pacientes nos grupos vedolizumabe e placebo.

Dentre os pacientes randomizados no início do estudo, 33% dos pacientes receberam apenas corticosteroides anteriormente, 4% dos pacientes receberam apenas imunomoduladores anteriormente (azatioprina ou 6-mercaptopurina) e 62% dos pacientes receberam corticosteroides e imunomoduladores anteriormente. Trinta e sete por cento dos pacientes tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia com antagonistas do TNF α . O escore de Mayo inicial foi entre 9 a 12 (colite ulcerativa grave) em cerca de 62% e 6 a 8 (colite ulcerativa moderada) em cerca de 38% da população geral do estudo.

A partir da Semana 6, os pacientes que alcançaram a resposta clínica (definida como redução no escore completo de Mayo de ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ a partir da linha de base com uma diminuição concomitante no subescore de sangramento retal de ≥ 1 ponto ou subescore absoluto de sangramento retal ≤ 1 ponto) e estavam recebendo corticosteroides, foram requeridos a iniciar um regime de redução gradual dos corticosteroides. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica (escore completo de Mayo de ≤ 2 pontos e sem subescore individual > 1 ponto) na Semana 52. Os desfechos secundários foram a cicatrização da mucosa (subtotal endoscópico de Mayo de ≤ 1 ponto) na Semana 52, resposta clínica duradoura (resposta clínica nas Semanas 6 e 52), remissão clínica duradoura (remissão clínica nas Semanas 6 e 52) e remissão clínica livre de corticosteroides (pacientes usando corticosteroides orais no início do estudo, que descontinuaram os corticosteroides e estavam em remissão clínica) na Semana 52. A Tabela 1 mostra os resultados avaliados a partir dos desfechos primário e secundário.

Tabela 1. Resultados de eficácia da Semana 52 do estudo controlado (VISIBLE 1) em pacientes com colite ulcerativa recebendo vedolizumabe subcutâneo (VDZ SC)

Desfecho *	Placebo† N= 56	VDZ SC 108 mg a cada 2 semanas N= 106	VDZ IV 300 mg a cada 8 semanas N= 54	Estimativa‡ da diferença do tratamento (IC 95%) VDZ SC vs. placebo	Valor -p‡
Remissão clínica§	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7;45,0)	p<0,001
Cicatrização da mucosa #	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1;49,3)	p<0,001
Reposta clínica duradoura **	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2;50,9)	p<0,001
Remissão clínica duradoura††	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6;25,7)	P=0,076 (NS)
Remissão clínica livre de corticosteroides‡‡	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (4,5;43,7)	P=0,067 (NS)

*Os desfechos são apresentados na ordem em que os testes de sequência fixa foram realizados para o controle do erro de tipo 1 a 5%.

† O grupo placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumabe por via intravenosa na Semana 0 e na Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 à Semana 52.

‡ A estimativa da diferença de tratamento e o valor p para todos os desfechos é baseada no método Cochrane-Mantel-Haenszel

§Remissão clínica: escore completo de Mayo de ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto na Semana 52

Cicatrização da mucosa: subescore endoscópico de Mayo de ≤ 1 ponto

**Resposta clínica duradoura: Resposta clínica nas Semanas 6 e 52

††Remissão clínica duradoura: Remissão clínica nas Semanas 6 e 52

‡‡ Remissão clínica livre de corticosteroide: Pacientes em uso inicial de corticosteroide oral que descontinuaram o tratamento de corticosteroides e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes utilizando corticosteroide oral no início do estudo foi n=24 para placebo, n=45 para vedolizumabe subcutâneo e n=21 para vedolizumabe intravenoso; NS = não significativo (valor p bicaudal $> 0,05$)

Os desfechos primários e secundários foram analisados em subgrupos de pacientes que falharam a terapia anterior com antagonista ao TNF α (37%; n=80) e pacientes virgens a uma terapia prévia de antagonista de TNF α (63%; n=136).

Em pacientes que falharam a terapia anterior com antagonista do TNF α , uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe subcutâneo alcançou remissão clínica na Semana 52 em comparação com pacientes tratados com placebo (33,3% de vedolizumabe subcutâneo a cada 2 semanas [Q2S] vs. 5,3% de placebo). Melhorias na cicatrização da mucosa (46,2% de vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 5,3% de placebo) e resposta clínica duradoura (66,7% de vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 15,8% de placebo)

foram maiores no grupo de vedolizumabe subcutâneo comparado ao placebo. As taxas de remissão clínica duradoura e remissão clínica livre de corticosteroides foram de 2,6% no grupo vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 0% no placebo e 27,3% no grupo de vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 8,3% no placebo, respectivamente.

Em pacientes virgens de tratamento prévio com antagonista do TNF α , uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe subcutâneo alcançou remissão clínica na Semana 52 em comparação com os pacientes tratados com placebo (53,7% de vedolizumabe Q2S subcutâneo vs. 18,9% de placebo).

Melhorias na cicatrização da mucosa (62,7% de vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 29,7% de placebo) e resposta clínica duradoura (62,7% de vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 35,1% de placebo) foram maiores no grupo de vedolizumabe subcutâneo em comparação ao placebo. As taxas de remissão clínica duradoura e remissão clínica livre de corticosteroides foram de 22,4% para vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. 8,1% para placebo e 30,4% para vedolizumabe subcutâneo Q2S vs. para 8,3% para placebo, respectivamente.

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), um instrumento específico da doença, e pelo EQ-5D, que é uma medida genérica.

Alterações no escore total e nos subescores do IBDQ a partir da linha de base até a Semana 52 e da Semana 6 para a Semana 52 foram avaliadas. Melhorias nos escores do IBDQ foram observadas após 6 semanas de terapia de vedolizumabe intravenoso em todos três grupos de tratamento. Essas melhorias foram mantidas ou melhoradas em pacientes em tratamento com vedolizumabe continuado. As melhorias nos escores do IBDQ pioraram nos pacientes do grupo placebo. As mudanças nas pontuações do IBDQ da linha de base para a Semana 52 foram maiores no grupo vedolizumabe subcutâneo comparado ao placebo [média método mínimo quadrado (erro padrão): 65,3 (3,9) vedolizumabe subcutâneo vs. 21,5 (5,4) do placebo].

Alterações nos escores IBDQ EQ-5D e EQ-5D VAS da linha de base para a Semana 52 e da Semana 6 para a Semana 52 foram avaliadas. Foram observadas melhorias clinicamente significativas em relação à linha de base para grupos de vedolizumabe, e as melhorias foram numericamente maiores quando comparadas com o grupo placebo nas Semanas 6 e 52 nos escores EQ-5D e EQ-5D VAS, e todas as subescalas de IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social).

Alterações na pontuação de produtividade no trabalho e comprometimento de atividade (WPAI-UC) da linha de base para a Semana 52 e da Semana 6 à Semana 52 foram avaliadas. Os desfechos deste instrumento incluem % de tempo de trabalho perdido, % de comprometimento durante o trabalho, % de comprometimento geral do trabalho e % de comprometimento da atividade.

Melhorias nos escores WPAI-UC foram observadas após 6 semanas de terapia intravenosa nos três grupos de tratamento. Essas melhorias foram mantidas ou melhoradas em pacientes que continuaram com vedolizumabe subcutâneo a cada duas semanas. As melhorias nos escores WPAI-UC pioraram em pacientes

do grupo placebo. As mudanças nos subescores de comprometimento de atividade WPAI-UC da linha de base para a Semana 52 foram maiores no grupo vedolizumabe subcutâneo em comparação ao placebo [média (desvio padrão): -39,5 (30,9) vedolizumabe subcutâneo vs. -13,5 (35) placebo.]

Os pacientes que completaram o VISIBLE-1 foram elegíveis para se inscrever em um estudo de extensão aberto para avaliar a segurança e eficácia em longo prazo do tratamento de vedolizumabe subcutâneo em pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*.

Os pacientes do VISIBLE-1 que não alcançaram resposta clínica na Semana 6 receberam uma terceira dose de vedolizumabe 300 mg por infusão intravenosa na Semana 6. Dos pacientes que receberam a terceira dose de vedolizumabe 300 mg por infusão intravenosa na Semana 6, 79,7% (114/143) atingiram uma resposta clínica na Semana 14. Pacientes que atingiram resposta clínica na Semana 14 foram elegíveis a entrar no estudo de extensão aberto e receber vedolizumabe 108 mg subcutâneo a cada 2 semanas. A remissão clínica avaliada pelo escore parcial de Mayo (uma medida padronizada que inclui 3 das 4 subescalas do escore completo de Mayo: frequência evacuatória, sangramento retal e avaliação global do médico) foi alcançada por 39,2% (40/102) desses pacientes na Semana 40 após a transição para o vedolizumabe subcutâneo no estudo de extensão aberto.

Pacientes randomizados para o grupo de tratamento intravenoso com vedolizumabe no VISIBLE-1 receberam vedolizumabe 300 mg por via intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas até a Semana 52. Na Semana 52, esses pacientes entraram no estudo de extensão aberto e receberam vedolizumabe 108 mg subcutâneo a cada 2 semanas. A remissão clínica avaliada pelo escore parcial de Mayo foi mantida em 77% dos pacientes, 24 semanas após a transição para o vedolizumabe subcutâneo no estudo de extensão aberto.

Doença de *Crohn*

A eficácia e segurança do vedolizumabe subcutâneo no tratamento de pacientes adultos com doença de *Crohn* ativa moderada a grave (escore CDAI de 220 a 450) foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou os desfechos de eficácia na Semana 52 (VISIBLE 2).

No VISIBLE 2, os pacientes incluídos (n = 644) apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a uma terapia convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas do TNF α (incluindo não respondedores primários). Foram permitidas doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais, corticosteroides e / ou imunomoduladores.

Os pacientes que alcançaram resposta clínica ao tratamento aberto com vedolizumabe por via intravenosa na Semana 6 foram elegíveis para serem randomizados. Para a avaliação dos desfechos da Semana 52, 409

(64%) pacientes foram randomizados e tratados de maneira duplo-cega (2:1) para receber vedolizumabe subcutâneo 108 mg (n = 275) ou placebo subcutâneo (n = 134) a cada 2 semanas.

Os dados demográficos da linha de base foram semelhantes para pacientes nos grupos vedolizumabe e placebo. Entre os pacientes randomizados na linha de base, 22% dos pacientes receberam anteriormente apenas corticosteroides, 5% dos pacientes receberam anteriormente apenas imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) e 71% dos os pacientes receberam previamente corticosteroides e imunomoduladores. Quarenta e dois por cento dos pacientes (39% braço vedolizumabe; 47% braço placebo) não tinha experiência anterior com terapia antagonista ao TNF α . O CDAI basal foi > 330 (doença de *Crohn* grave) em cerca de 41% e \leq 330 (doença de *Crohn* moderada) em cerca de 59% da população geral do estudo.

A partir da Semana 6, os pacientes que obtiveram resposta clínica (definida como uma diminuição de \geq 70 pontos no escore CDAI a partir da linha de base) e estavam recebendo corticosteroides foram requisitados a iniciar um regime de redução de corticosteroides. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com remissão clínica (escore CDAI <150) na Semana 52. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes com resposta clínica melhorada (redução \geq 100 pontos no escore CDAI a partir da linha de base) na Semana 52, a proporção de pacientes com remissão livre de corticosteroide (pacientes que usaram corticosteroides orais na linha de base que haviam descontinuado corticosteroides e estavam em remissão clínica) na Semana 52, a proporção de pacientes virgens aos antagonistas do TNF α que atingiram remissão clínica (escore CDAI \leq 150) na Semana 52. A Tabela 2 mostra os resultados avaliados dos desfechos primários e secundários.

Tabela 2: Resultados de eficácia da Semana 52 do estudo controlado de 52 semanas (VISIBLE 2) em pacientes com Doença de *Crohn* recebendo vedolizumabe subcutâneo

Desfecho *	Placebo †N= 134	VDZ SC 108 mg a cada 2 semanas N= 275	Estimativa‡ da diferença do tratamento (IC 95%) VDZ SC vs. placebo	Valor -p‡
Remissão clínica§	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	P=0,008
Resposta clínica aumentada #	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	P=0,167 (NS)
Remissão livre de corticosteroide **	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	P=0,002‡‡
Remissão clínica em	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	P=0,591‡‡

pacientes virgens a antagonista de TNF α ††				
----------------------------------------------------	--	--	--	--

* Os desfechos são apresentados na ordem em que o teste de sequência fixa foi realizado para o controle do erro de tipo I a 5%

† O grupo placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumabe por via intravenosa na Semana 0 e na Semana 2 e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 à Semana 52.

‡ A estimativa da diferença de tratamento e o valor de p para todos os parâmetros é baseado no método de Cochran-Mantel-Haenszel

§ Remissão clínica: Escore CDAI \leq 150, na Semana 52

Resposta clínica aumentada: diminuição de \geq 100 pontos no escore CDAI a partir da linha de base (Semana 0), na Semana 52

** Remissão clínica livre de corticosteroide: Pacientes em uso de corticosteroide oral no início (Semana 0) que tiveram os corticosteroides descontinuados e estavam em remissão clínica na Semana 52. Número de pacientes em uso de corticosteroide oral na linha de base foi n = 44 para placebo e n = 95 para vedolizumabe subcutâneo.

†† Remissão clínica (escore CDAI \leq 150, na Semana 52) em pacientes virgens aos antagonistas do TNF α (placebo n = 63; vedolizumabe subcutâneo n = 107)

‡ valor nominal de p

NS = não significativo (valor p bicaudal > 0,05)

Os desfechos primários e secundários foram analisados em subgrupos de pacientes virgens de tratamento anterior com antagonista do TNF α (42%; n = 170), pacientes que falharam à terapia anterior de antagonista do TNF α (51%; n = 210) e pacientes que foram expostos à terapia anterior com antagonista do TNF α , mas não apresentaram falha no tratamento (7%; n = 29).

Em pacientes virgens de tratamento anterior com antagonista do TNF α ou que falharam à terapia anterior com antagonista do TNF α , uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe alcançou remissão clínica, resposta clínica aumentada e remissão livre de corticosteroides na Semana 52 em comparação com pacientes que receberam placebo. Veja a Tabela 3 e a Tabela 4 abaixo. Resultados semelhantes para remissão clínica e resposta clínica aumentada foram observados em pacientes que tiveram exposição prévia à terapia antagonista do TNF α , mas não apresentaram falha no tratamento.

Tabela 3. Resultados de eficácia na Semana 52 em pacientes virgens de antagonista de TNF α do estudo controlado de 52 semanas (VISIBLE 2) em pacientes com doença de Crohn recebendo vedolizumabe subcutâneo

Desfecho	Placebo N= 63	VDZ SC 108 mg a cada 2 semanas N= 107	Diferença do tratamento (IC 95%) VDZ SC vs. placebo
Remissão clínica	42,9%	48,0%	4,3 (-11,6; 20,3)
Resposta clínica aumentada	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Remissão livre de corticosteroide **	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2;46,8)

**Pacientes que não possuíam experiência prévia com terapia antagonista de TNF α , e usavam corticosteroides oral na linha basal foram para placebo n= 22 e para vedolizumabe subcutâneo n=39

Tabela 4. Resultados de eficácia em pacientes que falharam a terapia antagonista de TNF α do estudo controlado na Semana 52 (VISIBLE 2) em pacientes com doença de *Crohn* recebendo vedolizumabe subcutâneo

Desfecho	Placebo N= 59	VDZ SC 108 mg a cada 2 semanas N= 151	Diferença do tratamento (IC 95%) VDZ SC vs. placebo
Remissão clínica	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Resposta clínica aumentada	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Remissão livre de corticosteroide **	15,0%	46,2%	31,2 (5,2;54,5)

**Pacientes que falharam previamente à terapia antagonista de TNF α e usando corticosteroide na linha de base foram para placebo n=20 e vedolizumabe subcutâneo n= 52

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo questionário de doença inflamatória intestinal (IBDQ), um instrumento específico da doença, e pelo EQ-5D (incluindo os escores EQ-5D VAS), que é uma medida genérica. Os pacientes tratados com vedolizumabe subcutâneo mantiveram melhoras nos escores do IBDQ e EQ-5D na Semana 52 em maior extensão que os pacientes que receberam placebo. A produtividade do trabalho foi avaliada pelo WPAI-CD. Os pacientes tratados com vedolizumabe subcutâneo mantiveram melhorias nos escores do WPAI-CD na Semana 52 em maior extensão que os pacientes que receberam placebo.

Os pacientes que concluíram o VISIBLE 2 foram elegíveis para inclusão em um estudo de extensão aberto em andamento para avaliar a segurança e a eficácia em longo prazo do tratamento com vedolizumabe subcutâneo em pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*.

Os pacientes no VISIBLE 2 que não obtiveram resposta clínica na Semana 6 receberam uma terceira dose de vedolizumabe 300 mg por infusão intravenosa na Semana 6. Dos pacientes que receberam uma terceira



dose de vedolizumabe 300 mg por infusão intravenosa na Semana 6, 65,1% (125/192) alcançou uma resposta clínica na Semana 14. Os pacientes que atingiram uma resposta clínica na Semana 14 foram elegíveis para participar do estudo de extensão aberto e receberam 108 mg de vedolizumabe subcutâneo a cada 2 semanas. A remissão clínica (escore HBI \leq 4) foi observada por 39,8% (47/118) desses pacientes na Semana 40 após a transição para o vedolizumabe subcutâneo no estudo de extensão aberto.

Referências Bibliográficas

Sandborn WJ, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):562-572.e12.

A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy. Clinical Study Report: MLN0002SC-3031; NCT02611817. 02-October-2019. Takeda Development Center Americas, Inc.

Vermeire S, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022, 27–38

A Phase 3b Open-Label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. Interim Clinical Study Report: MLN0002SC-3030; NCT02620046. 13-February-2019. Takeda Development Center Americas, Inc.

Wolf D, et al. *Am J Gastroenterology*. 2019;114(1):S369-S370.

Loftus EV, et al. *Gastroenterology*. 2019;156(6, Supplement 1):S-1095.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos.

Código ATC: L04AA33

- Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados

linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$.

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Colite Ulcerativa e da Doença de *Crohn*, que são condições inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, do trato gastrointestinal. O vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal em pacientes com Colite Ulcerativa e com Doença de *Crohn*. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com a MAdCAM-1 pelo vedolizumabe impede a transmigração dos linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido do parênquima em primatas não humanos e induziu um aumento reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino do vedolizumabe aliviou a inflamação gastrointestinal em sagui cabeça-de-algodão com colite, um modelo de Colite Ulcerativa.

Em indivíduos saudáveis, pacientes com Colite Ulcerativa ou pacientes com Doença de *Crohn*, o vedolizumabe não aumenta os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos e auxiliares (*helper*), linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células matadoras naturais (*natural killer*), no sangue periférico, sem observação de leucocitose.

O vedolizumabe não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumabe não afetou as respostas imunológicas ao desafio antigênico na pele e no músculo (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Por outro lado, o vedolizumabe inibiu uma resposta imunológica a um desafio antigênico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com vedolizumabe intravenoso, em doses variando de 2 a 10 mg/kg, >95% de saturação dos receptores de $\alpha 4\beta 7$ em subgrupos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunológica do intestino foi observada em pacientes.

O vedolizumabe não afetou o tráfego de CD4+ e CD8+ para o sistema nervoso central, conforme evidenciado pela ausência de variação na razão de CD4+/CD8+ no líquido cefalorraquidiano antes e depois da administração do vedolizumabe em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com investigações em primatas não humanos, que não detectaram efeitos na vigilância imunológica do sistema nervoso central.

- Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e doses múltiplas de vedolizumabe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* moderadamente a gravemente ativas.

- Absorção

Nos estudos clínicos com pacientes com colite ulcerativa ou Doença de *Crohn* que receberam vedolizumabe subcutâneo, iniciando na Semana 6, os pacientes receberam 108 mg de vedolizumabe subcutâneo a cada 2 semanas. As concentrações séricas médias no estado de equilíbrio foram de 35,8 mcg / mL (DP \pm 15,2) em pacientes com colite ulcerativa e 31,4 mcg/mL (DP \pm 14,7) em pacientes com doença de *Crohn*.

A biodisponibilidade do vedolizumabe após administração subcutânea em dose única de 108 mg em relação à administração intravenosa de dose única foi de aproximadamente 75%. O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima (t_{max}) foi de 7 dias (intervalo de 3 a 14 dias), e a concentração sérica máxima média (C_{max}) foi de 15,4 mcg / mL (DP \pm 3,2).

- Distribuição

As análises da farmacocinética da população indicam que o volume de distribuição do vedolizumabe é aproximadamente 5 L. A ligação do vedolizumabe às proteínas plasmáticas não foi avaliada. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal terapêutico e sua ligação às proteínas plasmáticas não é esperada.

O vedolizumabe não cruza a barreira hematoencefálica após a administração intravenosa. O vedolizumabe na dose de 450 mg por via intravenosa, não foi detectado no líquido cerebrospinal de indivíduos saudáveis.

- Eliminação e excreção

As análises da farmacocinética da população baseada em dados intravenosos e subcutâneos indicam que a depuração de vedolizumabe é aproximadamente 0,162 L/dia (através da via linear de eliminação) e meia-vida sérica é 26 dias. A via exata de eliminação do vedolizumabe não é conhecida. As análises da farmacocinética da população sugerem que albumina baixa, maior peso corporal, tratamento anterior com

drogas anti-TNF- α e presença de anticorpo anti vedolizumabe podem aumentar a depuração do vedolizumabe, e a magnitude de seus efeitos não é considerada clinicamente relevante.

- Linearidade

O vedolizumabe exibiu farmacocinética linear em concentrações séricas acima de 1 mcg/mL.

- Populações especiais

Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do vedolizumabe.

Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Idade

A idade não tem impacto na depuração do vedolizumabe em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*, com base nas análises da farmacocinética da população. Não foram conduzidos estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

- Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, assim como em estudos da reprodução e de toxicologia do desenvolvimento

Estudos de longo prazo de vedolizumabe em animais para avaliar o seu potencial carcinogênico não foram conduzidos pois não existem modelos farmacologicamente responsivos a anticorpos monoclonais. Em uma espécie farmacologicamente responsiva (macacos *cynomolgus*) não houve evidência de hiperplasia celular ou imunomodulação sistêmica que pudesse estar potencialmente associada com oncogênese em estudos de toxicologia de 13 semanas e 26 semanas. Além disso, não foram encontrados efeitos do vedolizumabe na taxa de proliferação ou citotoxicidade de uma linhagem de células tumorais humanas expressando a integrina $\alpha 4\beta 7$ *in vitro*.

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com o vedolizumabe em animais. Não é possível tirar conclusões definitivas dos órgãos reprodutores masculinos em macaco *cynomolgus* no estudo de toxicidade de dose repetida, mas considerando a falta de ligação do vedolizumabe ao tecido reprodutor masculino no macaco e no homem, e a fertilidade masculina intacta observada no camundongo com a integrina $\beta 7$ desativada, não se espera que o vedolizumabe afete a fertilidade masculina.

A administração do vedolizumabe em macacas *cynomolgus* grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em evidência de efeitos na teratogenicidade, no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal nos filhotes até 6 meses de idade. Níveis baixos (<300 mcg/L) de vedolizumabe foram detectados 28 dias após o parto no leite de 3 de 11 macacas *cynomolgus* tratadas com 100 mg/kg de vedolizumabe, administrado a cada duas semanas e não nos animais que receberam 10 mg/kg.

4.CONTRAINDICAÇÕES

ENTYVIO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

ENTYVIO é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se iniciar o tratamento com vedolizumabe intravenoso, o qual deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para manejar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Monitoramento apropriado e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe intravenoso é administrado. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e até que a infusão esteja completa. Vedolizumabe subcutâneo deve ser utilizado apenas na fase de manutenção, após pelo menos duas infusões intravenosas.

- Infecções

O vedolizumabe é um antagonista de integrina seletivo para o intestino, sem nenhuma atividade imunossupressora sistêmica identificada (veja PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Os médicos devem estar cientes do potencial aumento do risco de infecções oportunistas ou infecções para as quais o intestino é uma barreira de defesa (veja REAÇÕES ADVERSAS). O tratamento com ENTYVIO não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com ENTYVIO. Cautela deve ser exercida ao considerar o uso do vedolizumabe em pacientes com uma infecção crônica grave controlada ou histórico de infecções graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados de perto para a presença de infecções antes, durante e após o tratamento.

ENTYVIO é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa (veja CONTRAINDICAÇÕES). Antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO, os pacientes devem ser submetidos ao teste para tuberculose de acordo com as práticas locais. Se tuberculose latente for diagnosticada, iniciar o tratamento apropriado da tuberculose de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o ENTYVIO. Em pacientes diagnosticados com tuberculose durante o tratamento com ENTYVIO, suspender o medicamento até que a infecção por tuberculose tenha se resolvido.

Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossuppressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos saudáveis.

Os profissionais de saúde devem monitorar os pacientes em tratamento com ENTYVIO para quaisquer sinais e sintomas neurológicos novos ou agravamento destes sinais e sintomas, considerar o encaminhamento para um neurologista se isto ocorrer. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com ENTYVIO deve ser suspenso; se o diagnóstico for confirmado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, incapacidade dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses.

- Neoplasias malignas

O risco de neoplasias malignas está aumentado em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*. Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas (veja REAÇÕES ADVERSAS).

- Uso anterior e concomitante de produtos biológicos

Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe.

Os pacientes previamente expostos ao natalizumabe devem esperar normalmente 12 semanas, no mínimo, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO, exceto se indicado de outra forma em função da condição clínica do paciente.

Não há dados de estudos clínicos do uso concomitante de vedolizumabe com imunossuppressores biológicos. Portanto, o uso de ENTYVIO em tais pacientes não é recomendado.

- Vacinas vivas e orais

Recomenda-se que todos os pacientes tenham suas imunizações atualizadas, de acordo com as orientações para imunização vigentes, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO. Os pacientes que estão recebendo tratamento com ENTYVIO podem continuar a receber vacinas não vivas (por exemplo, subunidade ou vacina inativada). Não há dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes que estão recebendo vedolizumabe. A administração da vacina contra influenza deve ser injetável, em linha com a prática clínica de rotina. Outras vacinas vivas podem ser administradas concomitantemente com o vedolizumabe apenas se os benefícios superarem claramente os riscos.

Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis, uma dose única de 750 mg de vedolizumabe não diminuiu as taxas de imunidade protetora para o vírus da hepatite B em indivíduos que foram vacinados por via intramuscular com três doses de antígeno de superfície da hepatite B recombinante. Os indivíduos expostos ao vedolizumabe apresentaram taxas menores de soroconversão após receber uma vacina oral, morta, contra cólera. O impacto em outras vacinas injetáveis, orais e nasais é desconhecido.

- Indução de remissão na Doença de Crohn

A indução da remissão na Doença de Crohn pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. As razões para isto não são totalmente conhecidas e estão relacionadas, possivelmente, ao mecanismo de ação. Isto deve ser levado em consideração, particularmente em pacientes com doença ativa grave no momento basal, não tratados anteriormente com antagonistas de TNF- α (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As análises exploratórias de subgrupos dos estudos clínicos em Doença de Crohn sugeriram que o vedolizumabe, administrado em pacientes sem tratamento concomitante com corticosteroides, pode ser menos efetivo para a indução de remissão na Doença de Crohn do que naqueles pacientes que já estão recebendo corticosteroides concomitantes (independente do uso concomitante de imunomoduladores; veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

- Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com ENTYVIO.

Gravidez

Os dados sobre o uso do vedolizumabe durante a gravidez são limitados.

Estudos em animais não indicaram dano fetal ou efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade para a reprodução com a administração intravenosa de vedolizumabe a coelhos e macacos. (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

ENTYVIO só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem claramente qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

Lactação

Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. Em um estudo de lactação apenas com leite, que avaliou a concentração de vedolizumabe no leite materno de mulheres lactantes com colite ulcerativa ativa ou doença de *Crohn* recebendo vedolizumabe, a concentração de vedolizumabe no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida em estudos históricos de vedolizumabe. A dose diária média estimada de vedolizumabe ingerida pelo lactente foi de 0,02 mg/kg/dia, a qual é, aproximadamente 21% da dose diária média materna ajustada ao peso corporal. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do vedolizumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados formalmente em estudos em animais (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas



ENTYVIO pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tontura foi relatada em um número pequeno de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminossalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado.

Vacinações

As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com ENTYVIO (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

ENTYVIO deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Proteger da luz.

Se necessário pode ser mantido fora do refrigerador em sua embalagem original em temperatura de até 25°C por até 7 dias. Não utilize o produto se o mesmo for mantido fora da geladeira por mais de 7 dias.

Mantenha a caneta aplicadora em sua embalagem original até o momento do uso a fim de proteger da luz.

Não congelar.

ENTYVIO solução para injeção subcutânea tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ENTYVIO subcutâneo é uma solução transparente ou opalescente, incolor a amarela, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ENTYVIO deve ser iniciado e supervisionado por profissionais da saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da Colite Ulcerativa ou da Doença de *Crohn*.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

Uso Intravenoso

ENTYVIO intravenoso deve ser administrado apenas por via intravenosa, após ser reconstituído e diluído. A infusão intravenosa deve ser administrada durante 30 minutos de duração. Não administrar por injeção intravenosa ou bolus. O pó liofilizado do vedolizumabe deve ser reconstituído com água estéril para injeção e diluído em 250 mL de solução de 0,9% de cloreto de sódio antes da administração. Após a conclusão da infusão, lavar com 30 mL de 0,9% de solução de cloreto de sódio. Os pacientes devem ser monitorados durante e após a infusão estar completa (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Após a reconstituição cada mL de ENTYVIO contém 60 mg de vedolizumabe.

Instruções para a reconstituição e a infusão do ENTYVIO intravenoso

1. Usar técnicas assépticas ao preparar a solução de ENTYVIO para a infusão intravenosa.
2. Remover a tampa flip-off do frasco e passar um algodão embebido em álcool na tampa de borracha. Reconstituir o produto com 4,8 mL de água para injeção estéril à temperatura ambiente (20-25°C), usando uma seringa com agulha de calibre 21-25.
3. Inserir a agulha no centro do batoque e direcionar o jato de líquido para a parede do frasco a fim de evitar a formação excessiva de espuma.
4. Girar o frasco cuidadosamente durante pelo menos 15 segundos. Não agitar vigorosamente ou inverter o frasco.
5. Deixar o frasco em repouso por até 20 minutos à temperatura ambiente (20-25°C) a fim de permitir a reconstituição e deixar a espuma assentar. O frasco pode ser girado e inspecionado quanto à dissolução durante este tempo. Se a dissolução não estiver completa depois de 20 minutos, aguardar mais 10 minutos para dissolução. Não use se o medicamento não se dissolver dentro de 30 minutos.
6. Inspeccionar a solução reconstituída visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da diluição. A solução deve ser límpida ou opalescente, incolor a amarelo claro



e livre de partículas visíveis. A solução reconstituída com cor não característica ou contendo partículas não deve ser administrada.

7. Uma vez dissolvida, inverter o frasco cuidadosamente três vezes.
8. Imediatamente aspirar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído usando uma seringa de calibre 21-25.
9. Adicionar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído em bolsa de infusão contendo 250 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril e misturar cuidadosamente (os 5 mL da solução de cloreto de sódio 0,9% não devem ser retirados da bolsa de infusão antes da adição do ENTYVIO). Não adicionar outros medicamentos à solução de infusão preparada ou ao equipo de infusão intravenosa. Administrar a solução para infusão durante 30 minutos.

ENTYVIO não contém conservantes. Uma vez reconstituído, a solução para infusão deve ser usada o quanto antes.

Estabilidade da solução reconstituída de ENTYVIO no frasco para injetáveis:

A estabilidade durante a utilização da solução reconstituída no frasco-ampola foi demonstrada durante 8 horas a 2°C- 8°C.

Estabilidade da solução diluída de ENTYVIO em solução de cloreto de sódio a 0,9%:

A estabilidade em uso da solução diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% na bolsa da bomba de infusão foi demonstrada por 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C.

A estabilidade em uso combinada do vedolizumabe no frasco-ampola e na bolsa da bomba de infusão com solução de cloreto de sódio a 0,9% contempla um total de 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2°C-8°C para a solução reconstituída no frasco-ampola e até 12 horas de armazenamento a 20°C-25°C para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2°C-8°C) pelo resto do período de 24 horas.

Dessa forma, os cuidados de conservação são resumidos na tabela abaixo:

Cuidados de conservação		
	2°C-8°C	20°C-25°C
Solução reconstituída no frasco-ampola	8 horas	Não armazenar ¹
Solução diluída em cloreto de sódio 0,9%	24 horas ^{2,3}	12 horas ²

¹ Até 30 minutos são permitidos para reconstituição.

² Esse período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída em cloreto de sódio 0,9% e mantida somente na bolsa da bomba de infusão. Qualquer período que a solução reconstituída for mantida no frasco-ampola deve ser subtraído do período permitido de permanência total para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão.

³ Esse período pode incluir até 12 horas a 20°C-25°C.

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

Não guardar qualquer quantidade não utilizada da solução para infusão para reutilização.

Cada frasco contém somente uma dose.

Qualquer material ou resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com os procedimentos locais.

Uso Subcutâneo

ENTYVIO em canetas aplicadoras é destinado apenas à administração subcutânea.

Deve ser refrigerado (entre 2°C e 8°C), protegido da luz solar direta e não pode congelar. Não use ENTYVIO subcutâneo se tiver sido congelado.

⁷ Após retirar o produto do refrigerador, aguarde 30 minutos antes de injetar para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente.

Se necessário, a caneta pode ser conservadas na caixa até a temperatura de 25°C por até 7 dias.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos das normas locais.

Após a prescrição de ENTYVIO subcutâneo pelo seu médico e após o treinamento adequado sobre a técnica correta de injeção subcutânea, o paciente ou o cuidador pode injetar ENTYVIO subcutâneo se seu médico determinar que é apropriado. Inspeção visualmente a solução quanto a presença de partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ser incolor a amarela. Não use a caneta aplicadora com partículas visíveis ou descoloração.

Leia e siga estas instruções de uso antes de injetar. O profissional de saúde deve mostrar ao paciente como usar a caneta de ENTYVIO antes de administrá-la pela primeira vez.

Se você tiver dúvidas ou preocupações sobre a caneta de ENTYVIO, entre em contato com o médico prescritor.

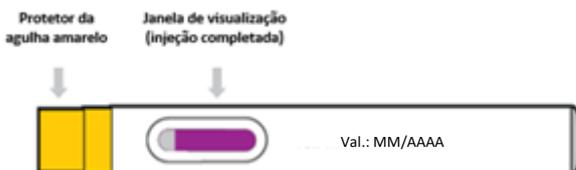
A) Instruções para uso

Sua caneta de ENTYVIO é de dose única.

Antes de utilizar:



Depois de Utilizar:



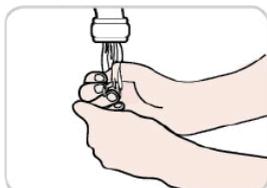
Preparação dos materiais

- Encontre uma superfície limpa e plana.
- Pegue uma (1) caixa da caneta da geladeira. **Não** use a caneta se houver algum selo faltando ou rompido. Verifique a data de validade na caixa. Não utilize com data de validade vencida.
- Aguarde 30 minutos para que a caneta chegue à temperatura ambiente.
- **Não** aqueça a caneta de nenhuma maneira.
- **Não** deixe sob a luz solar direta.
- Não retire a caneta da sua embalagem intermediária até que você esteja pronto para injetar.
- Prepare os materiais que não estarão na caixa como: álcool, bolinhas de algodão ou gaze e recipiente para descarte de objetos perfurocortantes.



Verificação da caneta

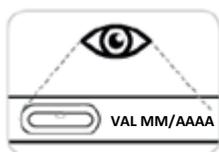
- Lave as mãos



- Retire o papel da embalagem intermediária e levante a caneta



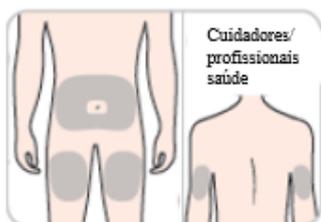
- Verifique a caneta quanto a possíveis danos. **Não use** a caneta se alguma parte estiver comprometida.
- Verifique a data de validade. **Não use** o produto se estiver vencido.



- Verifique o medicamento na janela de visualização, o mesmo deve ser incolor a amarelo. **Não use** a caneta se o produto estiver turvo ou com partículas.
- Você poderá ver bolhas de ar na caneta, mas isso é normal. **Não agitar**.

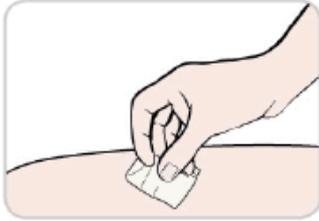
Preparação para a aplicação

- Escolha um dos locais da aplicação na pele: Frente das coxas, ou abdômen (barriga), exceto na área de 5 cm ao redor do umbigo, ou parte de trás do braço (nesse caso somente se um cuidador ou profissional da saúde aplicar a injeção em você).

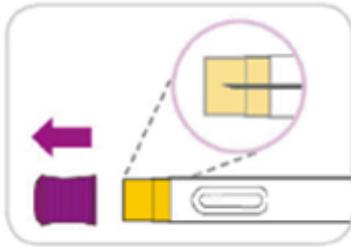


- Use um local diferente para cada aplicação da injeção. Se você quiser usar o mesmo local, certifique-se que não é a mesma área usada para a última injeção.

- **Não** injete em áreas com verrugas, cicatrizes, hematomas ou áreas sensíveis da pele, enrijecidas, vermelhas ou machucadas.
- Limpe o local escolhido com um algodão ou gaze embebida em álcool. Deixe a pele secar. **Não** toque nessa área novamente antes da aplicação.

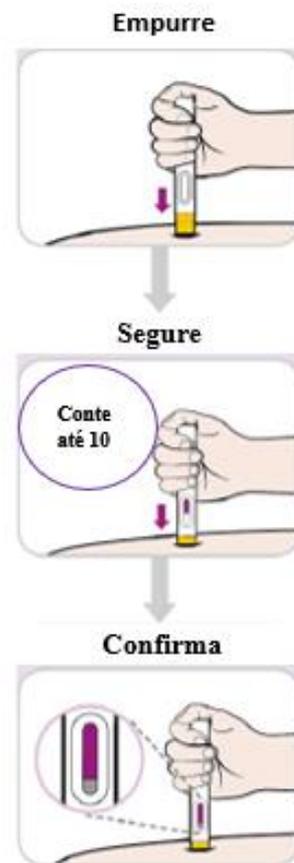


- Puxe a tampa roxa e jogue-a fora.
- **Não** coloque ou pressione o polegar, os dedos ou a mão sobre a proteção amarela da agulha.
- **Não** acople a tampa novamente na caneta
- **Não** use uma caneta descarregada



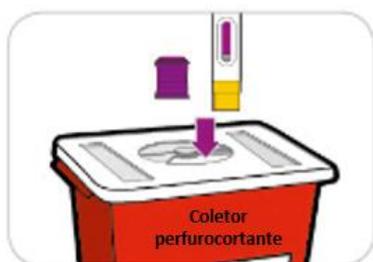
Injeção de ENTYVIO

- Segure a caneta para poder ver a janela de visualização.
- Posicione a caneta em ângulo de 90 graus em relação ao local de aplicação.
- Verifique se a extremidade amarela está voltada para o local da aplicação.
- Não pressione contra a pele até que você esteja pronto para injetar.
- Empurre a caneta para baixo o quanto possível para iniciar a injeção.
- Mantenha pressionado e conte até 10 enquanto empurra com constante pressão. Isso permitirá que todo o medicamento seja injetado.
- Você pode ouvir dois cliques, um no início e outro próximo ao fim da injeção.
- Confirme se a janela de visualização está roxa antes de parar de empurrar.
- Você verá uma pequena quantidade de cinza na janela. Isto é normal.
- Retire a caneta do local de aplicação.
- O protetor amarelo da agulha cairá e travará a agulha.
- Se a janela de visualização não preencher completamente, contate o profissional da saúde. Você pode não ter recebido sua dose de medicamento.
- Você pode ver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se isso acontecer, pressione a pele com uma bola de algodão ou gaze.



Descarte dos materiais

- Imediatamente após o uso, coloque a caneta usada em um recipiente adequado para descarte.
- Jogue fora o restante dos materiais, incluindo a tampa.
- Não recicle ou descarte a caneta no lixo doméstico.



POSOLOGIA

- Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*

Todos os pacientes devem iniciar o tratamento com ENTYVIO por administração intravenosa.

O regime posológico recomendado de ENTYVIO subcutâneo, como tratamento de manutenção, após pelo menos duas infusões intravenosas, é de 108 mg administrados por injeção subcutânea uma vez a cada 2 semanas. A primeira dose de manutenção subcutânea deve ser administrada no lugar da próxima dose intravenosa programada e depois a cada 2 semanas.

Os pacientes que responderam ao tratamento com ENTYVIO intravenoso podem ser transferidos para o tratamento com ENTYVIO subcutâneo.

Para a doença de *Crohn*, os pacientes que não mostraram uma resposta com as doses de ENTYVIO IV nas Semanas 0, 2 e 6 podem se beneficiar de outra dose intravenosa na Semana 10. Assim, se esses pacientes responderem ao tratamento na Semana 10 e, em seguida, receberem outra dose intravenosa na Semana 14 e ainda responderem ao tratamento, eles podem fazer o tratamento de manutenção com ENTYVIO subcutâneo. A primeira dose de manutenção subcutânea deve ser administrada no lugar da dose intravenosa programada e a cada 2 semanas a partir de então. Consulte a bula de ENTYVIO intravenoso para obter o esquema de dosagem intravenosa.

Não há dados suficientes para determinar se os pacientes que demonstraram uma diminuição da resposta na manutenção do tratamento com ENTYVIO subcutâneo se beneficiariam de um aumento na frequência da dose.

Não há dados da transição do paciente de ENTYVIO subcutâneo para ENTYVIO intravenoso durante a manutenção do tratamento.

- Doses esquecidas

Se o tratamento com ENTYVIO subcutâneo for interrompido ou se um paciente esquecer uma dose(s) programada(s) de ENTYVIO subcutâneo, aconselhe o paciente a injetar a próxima dose subcutânea o mais rápido possível e depois a cada 2 semanas. O período de interrupção do tratamento em estudos clínicos estendeu-se por 46 semanas, sem aumento evidente de eventos adversos ou reações no local da injeção durante a reinicialização do tratamento com ENTYVIO subcutâneo.

- Corticosteroides

Tanto para colite ulcerativa quanto para doença de *Crohn*, em pacientes que responderam ao tratamento com ENTYVIO de uso subcutâneo, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido –a critério médico.

POSOLOGIA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

- Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos. As análises da farmacocinética da população não mostraram efeito da idade (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

- Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do ENTYVIO não foram estabelecidas em crianças com idade de 0 a 17 anos. Não há dados disponíveis.

- Pacientes com comprometimento renal ou hepático

ENTYVIO não foi estudado nestas populações de pacientes e, portanto, não é possível recomendar uma dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Estudos clínicos

Vedolizumabe de uso subcutâneo foi estudado em dois estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes adultos com colite ulcerativa (VISIBLE 1; n= 383) ou doença de *Crohn* (VISIBLE 2; n= 644) (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA). A segurança e eficácia do tratamento subcutâneo com vedolizumabe em longo prazo estão sendo estudadas em estudo de extensão de fase aberta, que inclui pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*. Foi realizada uma análise combinada de segurança em pacientes recebendo vedolizumabe subcutâneo (N=811), que foram randomizados em 2 estudos controlados por placebo (VISIBLE 1 e VISIBLE 2) e em um estudo de extensão aberto. A duração média de exposição dos pacientes que receberam o vedolizumabe subcutâneo foi de 591,4 dias.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes no perfil geral de segurança e não foram observados eventos adversos em pacientes que receberam vedolizumabe subcutâneo comparado ao perfil de segurança observado em estudos clínicos com vedolizumabe intravenoso, com exceção das reações no local da injeção (uso subcutâneo, apenas).

Lista tabulada de reações adversas

A lista de reações adversas a seguir é baseada na experiência de estudos clínicos.

Reação muito comum ($\geq 1/10$): nasofaringite, cefaleia, artralgia.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre; pneumonia, infecção por *Clostridium difficile*, herpes zoster; reação no local de aplicação.

Reação incomum ($> 1/1000$ e $< 1/100$): infecção do trato respiratório, candidíase vulvovaginal, candidíase oral; foliculite; calafrios, sensação de frio; visão turva.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reação anafilática; choque anafilático.

Reação desconhecida: doença pulmonar intersticial.

Experiência Pós-comercialização

No contexto pós-comercialização foram identificados relatos de anafilaxia. A frequência de anafilaxia neste cenário é desconhecida.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de aplicação

Em uma análise de segurança combinada em estudos clínicos, 5,1% dos pacientes recebendo vedolizumabe de uso subcutâneo (N = 811) relataram reações no local da aplicação. As reações no local da aplicação foram de intensidade leve ou moderada, e nenhuma reação grave foi reportada. Nenhuma resultou em descontinuação do tratamento em estudo ou alterações no esquema posológico. A maioria das reações nos locais de aplicação foi resolvida dentro de 1-4 dias. A anafilaxia não foi relatada após administração subcutânea de vedolizumabe em estudos clínicos.

Infecções



Em estudos clínicos com ENTYVIO intravenoso e subcutâneo, a taxa de infecções em pacientes tratados com vedolizumabe com IMC de 30 kg/m² e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m².

Imunogenicidade

Um método de Eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detecção de anticorpos ao vedolizumabe foi desenvolvido e validado. A incidência de anticorpos anti-vedolizumabe para o vedolizumabe de uso subcutâneo no VISIBLE 1 e VISIBLE 2 com o método ECL em pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn* que tiveram tratamento contínuo por 52 semanas foi 3,4% (13 em 381). Dos 13 pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-vedolizumabe, 7 pacientes foram persistentemente positivos e 7 desenvolveram anticorpos neutralizantes para o vedolizumabe.

No geral, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpo anti-vedolizumabe a eventos adversos após administração intravenosa ou subcutânea de vedolizumabe.

Neoplasias malignas

No geral, os resultados do programa clínico até o momento não sugerem um aumento do risco para neoplasias malignas com o tratamento com vedolizumabe. Entretanto, o número de neoplasias malignas era pequeno e a exposição a longo prazo foi limitada. As avaliações da segurança a longo prazo estão em andamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo que também possui Nova Forma Farmacêutica e Nova Via de Administração e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Doses de até 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose recomendada) foram administradas intravenosamente em estudos clínicos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitante da dose.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0271

Farm. Resp.: Alex Bernacchi



CRF-SP 33.461

Fabricado e Embalado (emb. primária) por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg – Alemanha

Montado e Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Austria GmbH

Linz – Áustria

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ENT_SC_0720_0823_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2023	0662501233	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2021	0191782/21-0	11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 75a. Inclusão ou substituição da via de Administração	09/01/2023	Inclusão inicial da nova via de administração	VP	108 MG SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 0,68 ML + 2 CAN APLIC
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP	108 MG SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 0,68 ML + 2 CAN APLIC