

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 monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, L-histidina, monoclórato 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 aminosalicilatos 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*.

A remissão clínica no estudo de extensão aberto foi definida como uma pontuação Mayo parcial de ≤ 2 e nenhuma subpontuação individual > 1 ponto. Neste estudo de extensão aberto, a remissão clínica foi observada em pacientes com colite ulcerativa por até 264 semanas. Dos pacientes que concluíram o VISIBLE 1 e receberam vedolizumabe de manutenção subcutâneo, a taxa de remissão clínica após 100 semanas de tratamento foi de 75,4% (52/69). Dos pacientes que concluíram o VISIBLE 1 e receberam vedolizumabe de manutenção intravenoso, a taxa de remissão clínica após 100 semanas de tratamento (52 semanas de tratamento intravenoso e 48 semanas de tratamento subcutâneo) foi de 68,6% (24/35).

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. Destes pacientes, após 62 semanas de tratamento (14 semanas de tratamento intravenoso e 48 semanas de tratamento subcutâneo), a taxa de remissão clínica foi de 35,5% (38/107).

Os pacientes no VISIBLE 1 que interromperam precocemente o tratamento devido à falha do tratamento também foram elegíveis para participar do estudo de extensão aberto e receber 108 mg de vedolizumabe subcutâneo semanalmente. Após a 48ª semana de tratamento subcutâneo no estudo de extensão aberto, a taxa de remissão clínica foi de 16,0% (4/25).

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 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 de p para todos os parâmetros é baseado no método de Cochran-Mantel-Haenszel

§ Remissão clínica: Escore CDAI ≤ 150 , na Semana 52

Resposta clínica aumentada: diminuição de ≥ 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 ≤ 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 melhoras 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 para avaliar a segurança e a eficácia em longo prazo do tratamento com vedolizumabe subcutâneo em pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*.

A remissão clínica no estudo de extensão aberto foi definida como uma pontuação no Índice de *Harvey-Bradshaw* (HBI) < 4 pontos. Neste estudo de extensão aberto, a remissão clínica foi observada em pacientes com doença de *Crohn* por até 264 semanas.

Dos pacientes que concluíram o VISIBLE 2 e receberam vedolizumabe de manutenção subcutâneo, a taxa de remissão clínica após 100 semanas de tratamento (indução intravenosa seguida de manutenção subcutânea) no estudo de extensão aberto foi de 58,2%(92/158).

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. Destes pacientes, após 62 semanas de tratamento (14 semanas de tratamento intravenoso e 48 semanas de tratamento subcutâneo), a taxa de remissão clínica foi de 49,2% (58/118). Os pacientes no VISBILE 2 que interromperam precocemente o tratamento devido à falha do tratamento também foram elegíveis para participar do estudo de extensão aberto e receber 108 mg de vedolizumabe subcutâneo semanalmente. Após a 48ª semana de tratamento subcutâneo no estudo de extensão aberto, a taxa de remissão clínica foi de 17,6% (12/68).

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 L04AG05

- 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 derme 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 ativos.

- 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 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 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 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 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

Há poucos dados sobre a utilização de vedolizumabe em mulheres grávidas. Em um pequeno estudo observacional prospectivo, a taxa de má formação congênita grave foi de 7,4% em 99 mulheres com colite ulcerativa ou doença de *Crohn* tratadas com vedolizumabe e 5,6% em 76 mulheres com colite ulcerativa ou doença de *Crohn* tratadas com outros agentes biológicos (risco relativo ajustado (RR) 1,07, 95% de Intervalo de confiança (IC): 0,33, 3,52).

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. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

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.

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:



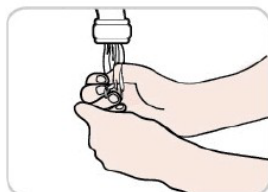
Preparação dos materiais

- 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

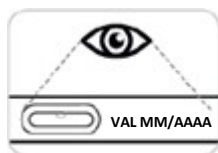
- Lave as mãos



- Retire o papel da embalagem intermediária e levante a caneta



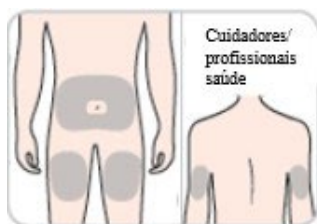
- Verifique a caneta quanto a possíveis danos. **Não use** a caneta se alguma parte estiver comprometida.
- Verifique a data de validade. **Não use** o produto se estiver vencido.



- 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**.

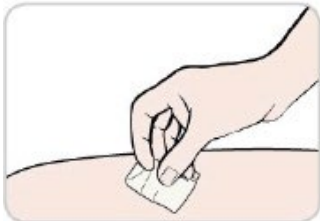
Preparação para a aplicação

- 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).

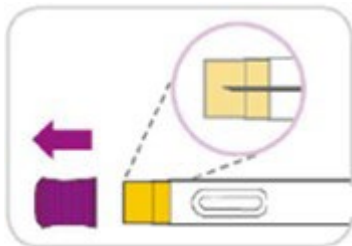


- Use um local diferente para cada aplicação da injeção. Se você quiser usar o mesmo local, certifique-se que não é a mesma área usada para a última injeção.

- **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.

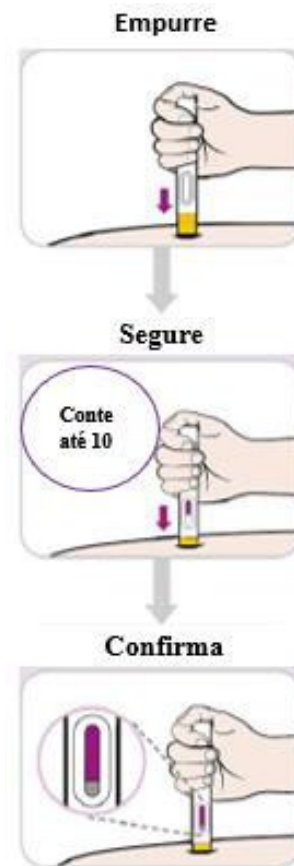


- Puxe a tampa roxa e jogue-a fora.
- **Não** coloque ou pressione o polegar, os dedos ou a mão sobre a proteção amarela da agulha.
- **Não** acople a tampa novamente na caneta
- **Não** use uma caneta descarregada



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 a(s) 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. A eficácia foi recuperada sem aumento evidente de eventos adversos ou reações no local da injeção, após 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 foram estudadas em um estudo de extensão de fase aberta, que incluiu pacientes com colite ulcerativa ou doença de *Crohn*.

Para pacientes com colite ulcerativa que completaram o estudo VISIBLE 1 e foram inscritos no estudo de extensão aberto (N=288), a duração mediana da exposição em pacientes que receberam vedolizumabe subcutâneo foi de 1276,7 dias.

Para pacientes com doença de *Crohn* que concluíram o estudo VISIBLE 2 e foram inscritos no estudo de extensão aberto (N=458), a duração mediana de exposição dos pacientes que receberam o vedolizumabe subcutâneo foi de 1110,0 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 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, enzima hepática aumentada.

Reação incomum ($\geq 1/1000$ 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, hepatite.

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 não sugerem um aumento do risco para neoplasias malignas com o tratamento com vedolizumabe.

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.

Registro – 1.0639.0271

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado e Registrado 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:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg – Alemanha

Montado e 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_SC_0425_0825_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (21/07/2025)