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 ≥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≤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 significantemente 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 TNFα (diferente de adalimumabe). A exposição prévia a antagonista de TNFα foi limitada e 25% da população do estudo. No geral, 79,1% dos pacientes randomizados nunca tinham usado terapia com antagonista de TNFα.

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 cicatrizaçãode 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 significante
‡ Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado
§ Não estatisticamente significante. 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 ≥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 significantemente 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. P501Effects 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 α4β7, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina α4β7 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 α4β1 e αEβ7.

A integrina α4β7 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 α4β7 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 sadios, 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 sadios (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 α4β7 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 sadios. 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 sadios 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 Semana 0 e 2, as concentrações séricas mínimas na Semana 6 foram 27,9 mcg/mL (DP±15,51) em Colite Ulcerativa e 26,8 mcg/mL (DP±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±7,24) e 38,3 mcg/mL (DP±24,43), respectivamente. Nos pacientes com Doença de *Crohn* as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 13,0 mcg/mL (DP±9,08) e 34,8 mcg/mL (DP±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 cerebroespinhal de indivíduos sadios.

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 antivedolizumabe 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 α4β7 *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 integra β7 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 infeção 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 α4β7 expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos sadios.

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, progridem 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 sadios, 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 2ºC e 8ºC. 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 20-25ºC e o tempo restante em temperatura de 2ºC-8ºC. 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 (20-25ºC), 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 (20-25ºC) 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. Inspecionar 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 2ºC-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 20ºC-25ºC ou 24 horas a 2ºC-8ºC.
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 20ºC-25ºC ou 24 horas a 2ºC-8ºC. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2ºC-8ºC para a solução reconstituída no frasco-ampola e até 12 horas de armazenamento a 20ºC-25ºC para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2ºC-8ºC) 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 ≥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 infeção 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 significante 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/m^2 e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m^2.

- Imunogenicidade
Um método de eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detectção 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 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

ENT_IV_0720_0823_VPS

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 ≥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≤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 significantemente 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 TNFα (diferente de adalimumabe). A exposição prévia a antagonista de TNFα foi limitada e 25% da população do estudo. No geral, 79,1% dos pacientes randomizados nunca tinham usado terapia com antagonista de TNFα.

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 cicatrizaçãode 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 significante
[‡] Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado
[§] Não estatisticamente significante. 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 ≥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 significantemente 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. P501Effects 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 α4β7, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina α4β7 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 α4β1 e αEβ7.

A integrina α4β7 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 α4β7 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 sadios, 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 sadios (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 α4β7 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 sadios. 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 sadios 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 Semana 0 e 2, as concentrações séricas mínimas na Semana 6 foram 27,9 mcg/mL (DP±15,51) em Colite Ulcerativa e 26,8 mcg/mL (DP±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±7,24) e 38,3 mcg/mL (DP±24,43), respectivamente. Nos pacientes com Doença de *Crohn* as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 13,0 mcg/mL (DP±9,08) e 34,8 mcg/mL (DP±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 cerebroespinhal de indivíduos sadios.

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 antivedolizumabe 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 α4β7 *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 integra β7 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 infeção 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 α4β7 expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos sadios.

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, progridem 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 sadios, 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 2ºC e 8ºC. 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 20-25ºC e o tempo restante em temperatura de 2ºC-8ºC. 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 (20-25ºC), 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 (20-25ºC) 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. Inspecionar 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 2ºC-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 20ºC-25ºC ou 24 horas a 2ºC-8ºC.
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 20ºC-25ºC ou 24 horas a 2ºC-8ºC. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2ºC-8ºC para a solução reconstituída no frasco-ampola e até 12 horas de armazenamento a 20ºC-25ºC para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2ºC-8ºC) 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 ≥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 infeção 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 significante 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/m^2 e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m^2.

- Imunogenicidade
Um método de eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detectção 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 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