

**Entyvio, MSRM: a) Art. 118º do D.L. 176/2006. Aprovado por avaliação prévia - DL 97/2015, 1 de junho - exceto indicação terapêutica pouchite. Informações: representante local do TAIM: Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda., Rua dos Malhões, Edf Q56, Piso 3, 2770-071 Paço de Arcos.”**

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de vedolizumab.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 60 mg de vedolizumab.

Vedolizumab é um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humanizado produzido em células do ovário do hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Massa ou pó liofilizado branco a esbranquiçado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Colite ulcerosa

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

#### Doença de Crohn

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

#### Pouchite

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com pouchite ativa crónica moderada a grave, que foram submetidos a proctocolectomia e anastomose ileo-anal para colite ulcerosa e que apresentaram uma resposta inadequada ou deixaram de responder à terapêutica com antibióticos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por profissionais de saúde especializados com experiência no diagnóstico e tratamento de colite ulcerosa, doença de Crohn ou pouchite (ver secção 4.4). Os doentes deverão receber o folheto informativo.

## Posologia

### Colite ulcerosa

O regime posológico recomendado de vedolizumab por via intravenosa é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às 0, 2 e 6 semanas e, a partir daí, a cada 8 semanas.

A terapêutica para doentes com colite ulcerosa deve ser descontinuada se não forem observadas quaisquer evidências de benefício terapêutico até à semana 10 (ver secção 5.1).

Alguns doentes que manifestaram uma diminuição na sua resposta poderão beneficiar de um aumento na frequência posológica de vedolizumab 300 mg por via intravenosa a cada 4 semanas.

Em doentes que responderam ao tratamento com vedolizumab, a administração de corticosteroides pode ser reduzida e/ou descontinuada de acordo com os cuidados padrão.

#### *Reinício do tratamento*

Se a terapêutica for interrompida e for necessário reiniciar o tratamento com vedolizumab por via intravenosa, a dosagem a cada 4 semanas poderá ser considerada (ver secção 5.1). O período de interrupção do tratamento em ensaios clínicos teve uma duração de, no máximo, 1 ano. A eficácia foi readquirida sem qualquer aumento evidente de reações adversas ou reações relacionadas com a perfusão durante o reinício do tratamento com vedolizumab (ver secção 4.8).

### Doença de Crohn

O regime posológico recomendado de vedolizumab por via intravenosa é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às 0, 2 e 6 semanas e, a partir daí, a cada 8 semanas.

Os doentes com doença de Crohn que não demonstraram uma resposta poderão beneficiar de uma dose de vedolizumab por via intravenosa na semana 10 (ver secção 4.4). A terapêutica deverá ser continuada a cada 8 semanas desde a semana 14 em doentes que responderam ao tratamento. A terapêutica para doentes com doença de Crohn deve ser descontinuada se não forem observadas quaisquer evidências de benefício terapêutico até à semana 14 (ver secção 5.1).

Alguns doentes que manifestaram uma diminuição na sua resposta poderão beneficiar de um aumento na frequência posológica de Entyvio 300 mg a cada 4 semanas.

Em doentes que responderam ao tratamento com vedolizumab, a administração de corticosteroides pode ser reduzida e/ou descontinuada de acordo com os cuidados padrão.

#### *Reinício do tratamento*

Se a terapêutica for interrompida e for necessário reiniciar o tratamento com vedolizumab por via intravenosa, a dosagem a cada 4 semanas poderá ser considerada (ver secção 5.1). O período de interrupção do tratamento em ensaios clínicos teve uma duração de, no máximo, 1 ano. A eficácia foi readquirida sem qualquer aumento evidente de reações adversas ou reações relacionadas com a perfusão durante o reinício do tratamento com vedolizumab (ver secção 4.8).

### Pouchite

O regime posológico recomendado de vedolizumab por via intravenosa é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às 0, 2 e 6 semanas e, a partir daí, a cada 8 semanas.

O tratamento com vedolizumab deverá ser iniciado em paralelo com antibiótico dos cuidados padrão (por exemplo, quatro semanas de ciprofloxacina) (ver secção 5.1).

A descontinuação do tratamento deverá ser considerada, caso não seja observada evidência de benefício terapêutico às 14 semanas de tratamento com vedolizumab.

#### *Reinício do tratamento*

Não existem dados de reinício de tratamento disponíveis em doentes com pouchite.

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos. As análises de farmacocinética da população não demonstraram qualquer efeito da idade (ver secção 5.2).

##### Doentes com compromisso renal ou hepático

Vedolizumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações de dosagem.

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de vedolizumab em crianças entre os 0 e os 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão destina-se a ser utilizado apenas por via intravenosa. Deve ser reconstituído e diluído antes da administração intravenosa.

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão é administrado como perfusão intravenosa durante 30 minutos. Os doentes devem ser monitorizados durante e após a perfusão (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves ativas, tais como tuberculose (TB), septicemia, citomegalovírus, listeriose e infeções oportunistas, tais como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O vedolizumab intravenoso deve ser administrado num ambiente de saúde equipado para permitir a monitorização de reações de hipersensibilidade aguda, incluindo anafilaxia, caso ocorram. Devem estar disponíveis medidas de acompanhamento e de apoio médico adequado, para utilização imediata, quando se administra vedolizumab por via intravenosa. Todos os doentes devem ser continuamente monitorizados durante cada perfusão. Nas primeiras 2 perfusões, devem ser igualmente observados durante aproximadamente 2 horas após a conclusão da perfusão para verificar a existência de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda. Nas restantes perfusões subsequentes, os doentes devem ser observados durante aproximadamente 1 hora após a conclusão da perfusão.

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

## Reações relacionadas com a perfusão e reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos, foram notificadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) e reações de hipersensibilidade, sendo que a maioria apresentava uma gravidade ligeira a moderada (ver secção 4.8).

Se ocorrer uma RRP grave, uma reação anafilática ou outra reação adversa grave, a administração de Entyvio deve ser imediatamente descontinuada e iniciado tratamento apropriado (por ex., epinefrina e anti-histamínico) (ver secção 4.3).

Se ocorrer uma RRP ligeira a moderada, a taxa de perfusão pode ser reduzida ou interrompida e deverá ser iniciado tratamento apropriado. Assim que a RRP ligeira ou moderada se resolva, prosseguir com a perfusão. Os médicos devem ponderar um tratamento prévio (por ex., com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol) antes da perfusão seguinte em doentes com história de RRP ligeira a moderada ao vedolizumab, de forma a minimizar os riscos (ver secção 4.8).

## Infeções

Vedolizumab é um antagonista seletivo da integrina no intestino sem qualquer atividade imunossupressora sistémica identificada (ver secção 5.1).

Os médicos devem estar cientes do potencial risco acrescido de infeções oportunistas ou de infeções para as quais o intestino é uma barreira defensiva (ver secção 4.8). O tratamento com vedolizumab não deve ser iniciado em doentes com infeções graves ativas até que as infeções estejam controladas, e os médicos devem ponderar a interrupção do tratamento em doentes que desenvolvam uma infeção grave durante o tratamento crónico com vedolizumab. Deve ter-se precaução ao ponderar a utilização de vedolizumab em doentes com uma infeção grave crónica controlada ou história de infeções graves recorrentes. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento.

O vedolizumab é contraindicado em doentes com tuberculose/TB ativa (ver secção 4.3). Antes de se iniciar o tratamento com vedolizumab, os doentes devem ser rastreados quanto a TB de acordo com a prática clínica local. Se for diagnosticada TB latente, deverá ser iniciado um tratamento anti-tuberculose adequado, de acordo com as recomendações locais, antes de se iniciar a terapêutica com vedolizumab. Em doentes diagnosticados com TB durante a administração da terapêutica com vedolizumab, a terapêutica deve ser descontinuada até a infeção por TB estar resolvida.

Alguns antagonistas da integrina e alguns agentes imunossupressores sistémicos foram associados a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infeção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus de John Cunningham (JC). Ao ligar-se à integrina  $\alpha_4\beta_7$  expressa nos linfócitos alojados no intestino, vedolizumab tem um efeito imunossupressor específico no intestino. Embora não tenha sido observado qualquer efeito imunossupressor sistémico em indivíduos saudáveis, não são conhecidos os efeitos na função do sistema imunitário sistémico em doentes com doença inflamatória do intestino.

Os profissionais de saúde devem monitorizar os doentes medicados com vedolizumab para detetar qualquer início ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos, conforme descrito nos materiais educacionais destinados aos médicos, e ponderar o reenaminhamento neurológico nestas situações. Se se suspeitar de LMP, o tratamento com vedolizumab deve ser interrompido; se se confirmar o diagnóstico de LMP, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado.

## Doenças malignas

O risco de doenças malignas é acrescido em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn. Os medicamentos imunorreguladores podem agravar o risco de doenças malignas (ver secção 4.8).

### Utilização prévia e concomitante de medicamentos biológicos

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos com vedolizumab realizados em doentes previamente tratados com natalizumab ou rituximab. Recomenda-se precaução ao ponderar a utilização de vedolizumab nestes doentes.

Os doentes previamente expostos a natalizumab devem, normalmente, aguardar pelo menos 12 semanas antes de iniciar a terapêutica com vedolizumab, salvo indicação em contrário devido à condição clínica do doente.

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos sobre a utilização concomitante de vedolizumab com imunossuppressores biológicos. Por conseguinte, a utilização de vedolizumab em tais doentes não é recomendada.

### Vacinas vivas e orais

Num estudo controlado por placebo de voluntários saudáveis, uma única dose de 750 mg de vedolizumab não reduziu as taxas de imunidade protetora em relação ao vírus da hepatite B em indivíduos vacinados com 3 doses de antígeno de superfície de hepatite B recombinante por via intramuscular. Os indivíduos expostos ao vedolizumab apresentaram taxas de seroconversão mais baixas após a administração de uma vacina contra a cólera, inativada por via oral. O impacto noutras vacinas orais e nasais é desconhecido. Recomenda-se que todos os doentes sejam vacinados com todas as vacinas, de acordo com as recomendações atuais de imunização antes de iniciar o tratamento com vedolizumab. Os doentes que se encontram a receber tratamento com vedolizumab podem continuar a receber vacinas inativas. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes que se encontram a receber vedolizumab. A administração da vacina da gripe deverá ser efetuada por injeção, de acordo com a prática clínica de rotina. Poderão ser administradas outras vacinas vivas concomitantemente com vedolizumab apenas se os benefícios ultrapassarem claramente os riscos.

### Indução de remissão na doença de Crohn

A indução de remissão na doença de Crohn pode levar até 14 semanas em alguns doentes. Os motivos não são totalmente conhecidos e estão possivelmente relacionados com o mecanismo de ação. Este facto deve ser tido em consideração, particularmente em doentes com doença ativa grave no início da doença e que não foram anteriormente tratados com antagonistas TNF $\alpha$ . (ver também secção 5.1).

As análises exploratórias de subgrupos de estudos clínicos na doença de Crohn sugeriram que o vedolizumab administrado em doentes sem tratamento concomitante de corticosteroides pode ser menos efetivo na indução de remissão na doença de Crohn, do que nos doentes que já estavam a receber corticosteroides concomitantes (independentemente da utilização concomitante de imunomoduladores; ver secção 5.1).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Vedolizumab foi estudado em doentes adultos com colite ulcerosa e doença de Crohn com a administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminossalicilatos. As análises de farmacocinética da população sugerem que a coadministração destes agentes não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vedolizumab.

Em doentes adultos com pouchite, o vedolizumab foi coadministrado com antibióticos (ver secção 5.1). A farmacocinética de vedolizumab em doentes com pouchite não foi estudada (ver secção 5.2).

O efeito de vedolizumab na farmacocinética de compostos medicinais comumente coadministrados não foi estudado.

#### Vacinações

As vacinas vivas, mais especificamente vacinas vivas administradas por via oral, devem ser utilizadas com precaução juntamente com vedolizumab (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes para prevenir uma gravidez e devem continuar a usar esses métodos durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento.

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vedolizumab em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de vedolizumab durante a gravidez, exceto quando os benefícios ultrapassarem claramente quaisquer riscos potenciais para a mãe e para o feto.

#### Amamentação

O vedolizumab foi detetado no leite humano. O efeito do vedolizumab nos lactentes amamentados ou os efeitos na produção de leite materno são desconhecidos. Num estudo de lactação com leite apenas, que avaliou a concentração de vedolizumab no leite materno de mulheres lactantes com colite ulcerativa ativa ou doença de Crohn que receberam vedolizumab, a concentração de vedolizumab no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida em estudos históricos do vedolizumab. A dose média diária estimada de vedolizumab ingerida pelo lactente foi de 0,02 mg/kg/dia, que é aproximadamente 21% da dose média materna diária ajustada pelo peso corporal.

A utilização de vedolizumab em mulheres a amamentar deverá ter em conta o benefício da terapêutica para a mulher e os possíveis riscos para o lactente.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre os efeitos de vedolizumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade do macho e da fêmea não foram ainda formalmente avaliados em estudos realizados em animais (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Vedolizumab tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, tendo sido notificadas tonturas num pequeno número de doentes.



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infecções (como nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe e sinusite), dor de cabeça, náuseas, pirexia, fadiga, tosse, artralgia.

As reações relacionadas com a perfusão (com sintomas como dispneia, broncoespasmo, urticária, afrontamento, erupção cutânea e aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca) foram também notificadas em doentes tratados com vedolizumab.

### Lista tabelada de reações adversas

A lista de reações adversas que se segue baseia-se na experiência de ensaios clínicos e pós-comercialização e é apresentada por classes de sistemas de órgãos. Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas encontram-se listadas de acordo com as seguintes categorias de frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1. Reações Adversas**

| Classe de sistemas de órgãos                     | Frequência       | Reação(ões) adversas                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecções e infestações                          | Muito frequentes | Nasofaringites                                                                                                                                                                               |
|                                                  | Frequentes       | Pneumonia,<br>Infecção por <i>Clostridium difficile</i> ,<br>Bronquite,<br>Gastroenterite,<br>Infecção do trato respiratório superior,<br>Gripe,<br>Sinusite,<br>Faringite,<br>Herpes zóster |
|                                                  | Pouco frequentes | Infecção do trato respiratório,<br>Candidíase vulvovaginal,<br>Candidíase oral                                                                                                               |
| Doenças do sistema imunitário                    | Muito raros      | Reação anafilática,<br>Choque anafilático                                                                                                                                                    |
| Doenças do sistema nervoso                       | Muito frequentes | Cefaleia                                                                                                                                                                                     |
|                                                  | Frequentes       | Parestesia                                                                                                                                                                                   |
| Afeções oculares                                 | Pouco frequentes | Visão turva                                                                                                                                                                                  |
| Vasculopatias                                    | Frequentes       | Hipertensão                                                                                                                                                                                  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes       | Dor orofaríngea,<br>Congestão nasal,<br>Tosse                                                                                                                                                |
|                                                  | Desconhecido     | Doença pulmonar intersticial                                                                                                                                                                 |
| Doenças gastrointestinais                        | Frequentes       | Abcesso anal,<br>Fissura anal,<br>Náuseas,<br>Dispepsia,<br>Obstipação,<br>Distensão abdominal,<br>Flatulência,<br>Hemorroidas,<br>Hemorragia retal*                                         |

| Classe de sistemas de órgãos                               | Frequência       | Reação(ões) adversas                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Frequentes       | Erupção cutânea,<br>Prurido,<br>Eczema,<br>Eritema,<br>Suores noturnos,<br>Acne                                                                                                         |
|                                                            | Pouco frequentes | Foliculite                                                                                                                                                                              |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      | Muito frequentes | Artralgia                                                                                                                                                                               |
|                                                            | Frequentes       | Espasmos musculares,<br>Dor lombar,<br>Fraqueza muscular,<br>Fadiga,<br>Dores nas extremidades                                                                                          |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes       | Pirexia,<br>Reação relacionada com a perfusão (astenia* e desconforto no peito*),<br>Reação no local de perfusão (incluindo: dor no local de perfusão e irritação no local de perfusão) |
|                                                            | Pouco frequentes | Arrepios,<br>Sensação de frio                                                                                                                                                           |
| * Notificados no estudo de pouchite EARNEST                |                  |                                                                                                                                                                                         |

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Reações relacionadas com a perfusão

Nos estudos controlados GEMINI 1 e 2 (colite ulcerosa e doença de Crohn), 4% dos doentes tratados com vedolizumab por via intravenosa e 3% dos doentes tratados com placebo apresentaram uma reação adversa definida pelo investigador como sendo uma reação relacionada com a perfusão (RRP) (ver secção 4.4). Não ocorreu notificação de nenhum termo preferido individual como uma RRP a uma taxa superior a 1%. A maioria das RRP apresentaram uma intensidade ligeira a moderada e < 1% resultaram na descontinuação do tratamento do estudo. As RRP observadas foram, na sua generalidade, resolvidas com nenhuma ou com uma intervenção mínima após a perfusão. A maioria das reações relacionadas com a perfusão ocorreu nas primeiras 2 horas. Dos doentes que apresentaram reações relacionadas com a perfusão, os doentes que se encontravam a tomar vedolizumab por via intravenosa tiveram mais reações relacionadas com a perfusão nas primeiras 2 horas em comparação com os doentes que se encontravam a receber placebo. A maioria das reações relacionadas com a perfusão não foram graves e ocorreram durante a perfusão ou na primeira hora após a conclusão da perfusão.

Foi notificada uma reação adversa grave de RRP num doente com doença de Crohn durante a segunda perfusão (os sintomas notificados foram dispneia, broncospasmo, urticária, afrontamento, erupção cutânea e tensão arterial e frequência cardíaca aumentadas) tendo sido gerido com êxito com a descontinuação da perfusão e o tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona por via intravenosa. Em doentes que receberam vedolizumab por via intravenosa às semanas 0 e 2 seguido de placebo, não foi observado qualquer aumento na taxa de RRP mediante um novo tratamento com vedolizumab por via intravenosa após ausência de resposta.

No estudo controlado EARNEST (pouchite) com vedolizumab intravenoso, foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo RRP, em 3 dos 51 participantes (5,9%) no grupo de vedolizumab e 2 dos 51 participantes (3,9%) no grupo de placebo. Os Termos Preferenciais individuais incluíram

ulceração da boca, inchaço, edema periférico, desconforto no peito, astenia, lesão renal aguda, perturbação obstrutiva das vias aéreas e rubor. Todos os eventos foram notificados como sendo de intensidade ligeira a moderada, nenhum foi considerado grave e nenhum resultou em descontinuação do estudo.

### Infeções

Nos estudos controlados GEMINI 1 e 2 (colite ulcerosa e doença de Crohn) com vedolizumab por via intravenosa, a taxa de infeções foi de 0,85 por doente-ano nos doentes tratados com vedolizumab e 0,70 por doente-ano nos doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, sinusite e infeções do trato urinário. A maioria dos doentes prosseguiu com a terapêutica de vedolizumab após o tratamento da infeção.

Nos estudos controlados GEMINI 1 e 2 com vedolizumab por via intravenosa, a taxa de infeções graves foi de 0,07 por doente-ano nos doentes tratados com vedolizumab e 0,06 por doente-ano em doentes tratados com placebo. Ao longo do tempo, não foi observado qualquer aumento significativo na taxa de infeções graves.

No estudo controlado EARNEST (pouchite) com vedolizumab por via intravenosa, apenas 1 dos 51 participantes (2,0%) no grupo de vedolizumab teve uma infeção grave de gastroenterite. O participante foi hospitalizado para observação, recuperou do evento e concluiu o estudo.

Em estudos controlados e de regime aberto (colite ulcerosa e doença de Crohn) realizados em adultos com vedolizumab por via intravenosa, foram notificadas infeções graves que incluíram tuberculose, septicemia (por vezes fatal), septicemia por salmonela, meningite por listeria e colite por citomegalovírus.

Em estudos clínicos com vedolizumab (colite ulcerosa e doença de Crohn) administrado por via intravenosa, a taxa de infeções nos doentes tratados com vedolizumab com IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> e superior foi mais elevada do que nos doentes com IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Em estudos clínicos com vedolizumab (colite ulcerosa e doença de Crohn) administrado por via intravenosa, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de infeções graves em doentes tratados com vedolizumab que tinham exposição anterior a terapêutica com antagonista TNF $\alpha$  em comparação com doentes que não tiveram tratamento anterior com uma terapêutica com antagonista TNF $\alpha$ .

### Doenças malignas

No geral, até à data, os resultados do programa clínico não sugerem um risco acrescido de doenças malignas com o tratamento de vedolizumab; no entanto, o número de doenças malignas foi reduzido e a exposição a longo prazo foi limitada. Estão ainda em curso avaliações de segurança a longo prazo.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas, por via intravenosa, doses máximas de 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose recomendada) em ensaios clínicos. Não foi observada qualquer toxicidade limitadora da dose em ensaios clínicos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA33.

#### Mecanismo de ação

Vedolizumab é um medicamento biológico imunossupressor seletivo do intestino. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que é preferencialmente expressa em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino. Ao ligar-se à  $\alpha_4\beta_7$  em determinados linfócitos, vedolizumab inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal (MAdCAM-1), mas não da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é principalmente expressa nas células endoteliais do intestino e desempenha um papel crítico no alojamento de linfócitos T em tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumab não se liga, nem inibe a função das integrinas  $\alpha_4\beta_1$  e  $\alpha_E\beta_7$ .

A integrina  $\alpha_4\beta_7$  é expressa num subconjunto discreto de linfócitos auxiliares T de memória que migram, preferencialmente, para o trato gastrointestinal (GI) e causam uma inflamação característica de colite ulcerosa e doença de Crohn, sendo ambas condições inflamatórias crônicas imunologicamente mediadas do trato GI. O vedolizumab reduz a inflamação gastrointestinal em doentes com colite ulcerosa, DC e pouchite. A inibição da interação da  $\alpha_4\beta_7$  com a MAdCAM-1 devido ao vedolizumab previne a transmigração de linfócitos auxiliares T de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido parenquimatoso em primatas não humanos, e induz uma elevação reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino de vedolizumab aliviou a inflamação gastrointestinal em saguins-cabeça-de-algodão com colite, um modelo de colite ulcerosa.

Em indivíduos saudáveis, doentes com colite ulcerosa ou doentes com doença de Crohn, o vedolizumab não eleva a contagem de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos, total de linfócitos T auxiliares de memória, monócitos ou células assassinas naturais, no sangue periférico, não tendo sido observada qualquer leucocitose.

O vedolizumab não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central na encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumab não afetou as respostas imunológicas ao complexo antigénico na derme e no músculo (ver secção 4.4). Por outro lado, o vedolizumab inibiu uma resposta imunológica a um complexo antigénico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (ver secção 4.4).

#### Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos ao vedolizumab durante o tratamento com vedolizumab, a maioria dos quais são neutralizantes. A formação de anticorpos anti-vedolizumab está associada a um aumento na depuração de vedolizumab e índices mais baixos de remissão clínica.

As reações relacionadas com a perfusão após a perfusão de vedolizumab são notificadas em participantes com anticorpos anti-vedolizumab.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos com vedolizumab por via intravenosa com doses que variaram entre 2 e 10 mg/kg, foi observada nos doentes uma saturação > 95% de recetores  $\alpha_4\beta_7$  em subconjuntos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunitária do intestino.

Vedolizumab não afetou o tráfego das células  $CD4^+$  e  $CD8^+$  para o SNC conforme evidenciado pela ausência de alteração no rácio de  $CD4^+/CD8^+$  no líquido cefalorraquidiano antes e após a administração de vedolizumab em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com a

investigação realizada em primatas não humanos na qual não foram detetados efeitos na vigilância imunitária do SNC.

## Eficácia e segurança clínicas

### Colite ulcerosa

A eficácia e segurança de vedolizumab por via intravenosa para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo entre 6 e 12 com uma subpontuação endoscópica  $\geq 2$ ) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 6 e semana 52 (GEMINI 1). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou o antagonista TNF $\alpha$  infliximab (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides e/ou imunorreguladores orais.

Para a avaliação dos parâmetros de avaliação à semana 6, foram aleatorizados 374 doentes com dupla ocultação (3:2) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo à semana 0 e à semana 2. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com resposta clínica (definida como uma redução na pontuação Mayo total  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  desde a linha de base com uma diminuição subjacente na subpontuação de sangramento retal  $\geq 1$  ponto ou na subpontuação de sangramento retal absoluta  $\leq 1$  ponto) à semana 6. A Tabela 2 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

**Tabela 2. Resultados da eficácia à semana 6 do estudo GEMINI 1**

| Parâmetro de avaliação              | Placebo<br>n = 149 | Vedolizumab IV<br>n = 225 |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Resposta clínica                    | 26%                | 47%*                      |
| Remissão clínica <sup>§</sup>       | 5%                 | 17% <sup>†</sup>          |
| Cicatrização da mucosa <sup>¶</sup> | 25%                | 41% <sup>‡</sup>          |

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p  $\leq$  0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Remissão clínica: Pontuação Mayo total  $\leq 2$  pontos e nenhuma pontuação individual > 1 ponto

<sup>¶</sup>Cicatrização da mucosa: Subpontuação endoscópica Mayo  $\leq 1$  ponto

O efeito benéfico de vedolizumab em termos de resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa foi observado em doentes sem qualquer exposição prévia ao antagonista TNF $\alpha$  e em doentes que não obtiveram uma resposta adequada a uma terapêutica prévia de antagonista TNF $\alpha$ .

No estudo GEMINI 1, 2 coortes de doentes receberam vedolizumab à semana 0 e à semana 2: os doentes do coorte 1 foram aleatorizados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo em dupla ocultação e os doentes do coorte 2 foram tratados com vedolizumab 300 mg em regime aberto. Para avaliar a eficácia à semana 52, 373 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica à semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para um dos seguintes regimes com início à semana 6: vedolizumab 300 mg a cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas. Com início à semana 6, os doentes que alcançaram uma resposta clínica e se encontravam a receber corticosteroides tiveram de iniciar um regime de redução dos corticosteroides. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 52. A Tabela 3 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

**Tabela 3. Resultados da eficácia à semana 52 do estudo GEMINI 1**

| Parâmetro de avaliação                                     | Placebo<br>n = 126* | Vedolizumab<br>IV              |                                               |
|------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                            |                     | a cada<br>8 semanas<br>n = 122 | Vedolizumab IV a<br>cada 4 semanas<br>n = 125 |
| Remissão clínica                                           | 16%                 | 42% <sup>†</sup>               | 45% <sup>†</sup>                              |
| Resposta clínica duradoura <sup>¶</sup>                    | 24%                 | 57% <sup>†</sup>               | 52% <sup>†</sup>                              |
| Cicatrização da mucosa                                     | 20%                 | 52% <sup>†</sup>               | 56% <sup>†</sup>                              |
| Remissão clínica duradoura <sup>#</sup>                    | 9%                  | 20% <sup>§</sup>               | 24% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica livre de<br>corticosteroides <sup>▲</sup> | 14%                 | 31% <sup>§</sup>               | 45% <sup>†</sup>                              |

\*O grupo de placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumab na semana 0 e na semana 2 e foram aleatorizados para receber placebo desde a semana 6 à semana 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>¶</sup>Resposta clínica duradoura: Resposta clínica às semanas 6 e 52

<sup>#</sup>Remissão clínica duradoura: Remissão clínica às semanas 6 e 52

<sup>▲</sup>Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais no início do estudo e descontinuaram os corticosteroides a partir da semana 6, apresentando um estado de remissão à semana 52. O número de doentes foi n = 72 para placebo, n = 70 para vedolizumab a cada 8 semanas e n = 73 para vedolizumab a cada 4 semanas

As análises exploratórias fornecem dados adicionais sobre as principais subpopulações estudadas. Aproximadamente um terço dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior com antagonista TNFα. De entre estes, 37% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas, 35% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas e 5% dos doentes que se encontravam a tomar placebo alcançaram uma remissão clínica à semana 52. Foram observadas melhorias na resposta clínica duradoura (47%, 43%, 16%), cicatrização da mucosa (42%, 48%, 8%), remissão clínica duradoura (21%, 13%, 3%) e remissão clínica livre de corticosteroides (23%, 32%, 4%) na população que não foi bem-sucedida na terapêutica anterior de antagonista TNFα e foi tratada com vedolizumab a cada 8 semanas, vedolizumab a cada 4 semanas e placebo, respetivamente.

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta à semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada 4 semanas. A resposta clínica utilizando pontuações Mayo parciais foi alcançada à semana 10 e à semana 14 por proporções maiores de doentes a tomar vedolizumab (32% e 39%, respetivamente) em comparação com os doentes a tomar placebo (15% e 21%, respetivamente).

Os doentes que deixaram de responder ao vedolizumab quando tratados a cada 8 semanas puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 25% dos doentes à semana 28 e à semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab à semana 0 e 2 e, em seguida, foram aleatorizados para receber placebo (desde as 6 às 52 semanas) e deixaram de responder ao tratamento, puderam participar no estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 45% dos doentes à semana 28 e em 36% dos doentes às 52 semanas.

Neste estudo de extensão em regime aberto, os benefícios do tratamento com vedolizumab, conforme avaliado pela pontuação Mayo parcial, remissão clínica e resposta clínica, foram apresentados até às 196 semanas.

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) foi avaliada pelo Inquérito da Doença Inflamatória do Intestino, um instrumento específico de uma doença, e por SF-36 e EQ-5D, que são instrumentos de avaliação genéricos. A análise exploratória demonstrou melhorias clinicamente significativas observadas nos grupos de vedolizumab e as melhorias foram significativamente superiores em comparação com o grupo de placebo à semana 6 e à semana 52 nas pontuações EQ-5D

e EQ-5D VAS, todas as subescalas de IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) e todas as subescalas de SF-36 incluindo o Resumo dos Componentes Físicos (PCS) e Resumo dos Componentes Mentais (MCS).

### Doença de Crohn

A eficácia e segurança de vedolizumab por via intravenosa para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação de 220 a 450 do Índice de Atividade de Doença de Crohn [CDAI]) foram avaliadas em 2 estudos (GEMINI 1 e 3). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou antagonistas TNF $\alpha$  (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante por via oral de doses estáveis de corticosteroides, imunorreguladores e antibióticos.

O estudo GEMINI 2 foi um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 6 e à semana 52. Os doentes (n = 368) foram aleatorizados com dupla ocultação (3:2) para receber 2 doses de vedolizumab 300 mg ou placebo à semana 0 e à semana 2. Os 2 parâmetros de avaliação primários consistiram na proporção de doentes em remissão clínica (definida como uma pontuação CDAI  $\leq 150$  pontos) à semana 6 e na proporção de doentes com resposta clínica otimizada (definida como uma diminuição  $\geq 100$  pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo) à semana 6 (ver Tabela 4).

O estudo GEMINI 2 incluiu 2 coortes de doentes que receberam vedolizumab às semanas 0 e 2: Os doentes do coorte 1 foram aleatorizados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo em dupla ocultação e os doentes do coorte 2 foram tratados com vedolizumab 300 mg em regime aberto. Para avaliar a eficácia à semana 52, 461 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica (definida como uma diminuição  $\geq 70$  pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo) à semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para um dos seguintes regimes com início à semana 6: vedolizumab 300 mg a cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas. Os doentes que apresentaram uma resposta clínica à semana 6 tiveram de iniciar um programa de redução de corticosteroides. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 52 (ver Tabela 5).

O estudo GEMINI 3 foi um segundo estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou a eficácia semana 6 e à semana 10 no subgrupo de doentes definido como não tendo sido bem-sucedido em pelo menos 1 terapêutica convencional e na terapêutica de um antagonista TNF $\alpha$  (incluindo os não respondedores primários), bem como a população geral, que também incluiu doentes que não foram bem-sucedidos em pelo menos 1 terapêutica convencional e nunca foram submetidos a uma terapêutica com antagonista TNF $\alpha$ . Os doentes (n = 416), que incluíram aproximadamente 75% de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF $\alpha$ , foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo às semanas 0, 2 e 6. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 6 na subpopulação de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF $\alpha$ . Conforme apresentado na Tabela 4, embora o parâmetro de avaliação primário não tenha sido cumprido, as análises exploratórias demonstram que foram observados resultados clinicamente significativos.

**Tabela 4. Resultados de eficácia nos estudos GEMINI 2 e 3 à semana 6 e à semana 10**

| <b>Estudo</b>                                                                    |  | <b>Placebo</b> | <b>Vedolizumab IV</b>      |
|----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------|----------------------------|
| <b>Estudo GEMINI 2</b>                                                           |  |                |                            |
| Remissão clínica, semana 6                                                       |  |                |                            |
| Geral                                                                            |  | 7% (n = 148)   | 15%* (n = 220)             |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito                            |  | 4% (n = 70)    | 11% (n = 105)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                         |  | 9% (n = 76)    | 17% (n = 109)              |
| Resposta clínica otimizada, semana 6                                             |  |                |                            |
| Geral                                                                            |  | 26% (n = 148)  | 31% <sup>†</sup> (n = 220) |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito                            |  | 23% (n = 70)   | 24% (n = 105)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                         |  | 30% (n = 76)   | 42% (n = 109)              |
| Alteração da PCR no soro desde a linha de base à semana 6, mediana ( $\mu$ g/ml) |  |                |                            |
| Geral <sup>‡</sup>                                                               |  | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220)             |
| <b>Estudo GEMINI 3</b>                                                           |  |                |                            |
| Remissão clínica, semana 6                                                       |  |                |                            |
| Geral <sup>‡</sup>                                                               |  | 12% (n = 207)  | 19% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶</sup>               |  | 12% (n = 157)  | 15% <sup>§</sup> (n = 158) |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                         |  | 12% (n = 50)   | 31% (n = 51)               |
| Remissão clínica, semana 10                                                      |  |                |                            |
| Geral                                                                            |  | 13% (n = 207)  | 29% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶,‡</sup>             |  | 12% (n = 157)  | 27% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                         |  | 16% (n = 50)   | 35% (n = 51)               |
| Remissão clínica sustentada <sup>#¶</sup>                                        |  |                |                            |
| Geral                                                                            |  | 8% (n = 207)   | 15% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶,‡</sup>             |  | 8% (n = 157)   | 12% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                         |  | 8% (n = 50)    | 26% (n = 51)               |
| Resposta clínica otimizada, semana 6                                             |  |                |                            |
| Geral <sup>^</sup>                                                               |  | 23% (n = 207)  | 39% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>‡</sup>               |  | 22% (n = 157)  | 39% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$ <sup>^</sup>            |  | 24% (n = 50)   | 39% (n = 51)               |

\*p &lt; 0,05

<sup>†</sup>não significativo em termos estatísticos<sup>‡</sup>parâmetro de avaliação secundário a ser entendido como exploratório de acordo com o procedimento de teste estatístico previamente especificado<sup>§</sup>não significativo em termos estatísticos, os outros parâmetros de avaliação não foram por conseguinte testados em termos estatísticos<sup>¶</sup>n = 157 para placebo e n = 158 para vedolizumab<sup>#</sup>Remissão clínica sustentada: remissão clínica nas semanas 6 e 10<sup>^</sup>Parâmetro de avaliação exploratório



**Tabela 5. Resultados de eficácia no estudo GEMINI 2 à semana 52**

|                                                         | Placebo<br>n = 153* | Vedolizumab IV<br>a cada 8 semanas<br>n = 154 | Vedolizumab IV<br>a cada 4 semanas<br>n = 154 |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Remissão clínica                                        | 22%                 | 39% <sup>†</sup>                              | 36% <sup>‡</sup>                              |
| Resposta clínica otimizada                              | 30%                 | 44% <sup>‡</sup>                              | 45% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica livre de corticosteroides <sup>§</sup> | 16%                 | 32% <sup>‡</sup>                              | 29% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica duradoura <sup>¶</sup>                 | 14%                 | 21%                                           | 16%                                           |

\*O grupo de placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumab à semana 0 e à semana 2 e foram aleatorizados para receber placebo desde a semana 6 à semana 52.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais no início do estudo e descontinuaram os corticosteroides a partir da semana 6, apresentando um estado de remissão à semana 52. Os números de doentes foram n = 82 para placebo, n = 82 para vedolizumab a cada 8 semanas e n = 80 para vedolizumab a cada 4 semanas

<sup>¶</sup>Remissão clínica duradoura: Remissão clínica em ≥ 80% das consultas do estudo incluindo a consulta final (semana 52)

As análises exploratórias examinaram os efeitos de corticosteroides concomitantes e imunomoduladores na indução de remissão com vedolizumab. O tratamento de combinação, nomeadamente com corticosteroides concomitantes, pareceu ser mais eficaz na indução da remissão na doença de Crohn do que vedolizumab isoladamente ou com imunomoduladores concomitantes, o qual demonstrou uma menor diferença em relação ao placebo em termos de taxa de remissão. A taxa de remissão clínica no estudo GEMINI 2, à semana 6, foi de 10% (diferença de 2% em relação ao placebo, IC de 95%: -6, 10) quando administrado sem corticosteroides, comparativamente com 20% (diferença de 14% em relação ao placebo, IC de 95%: -1, 29) quando administrado com corticosteroides concomitantes. No estudo GEMINI 3, às semanas 6 e 10, as respetivas taxas de remissão clínica foram de 18% (diferença de 3% em relação ao placebo, IC de 95%: -7, 13) e de 22% (diferença de 8% em relação ao placebo, IC de 95%: -3, 19) quando administrado sem corticosteroides, comparativamente com 20% (diferença de 11% em relação ao placebo, IC de 95%: 2, 20) e 35% (diferença de 23% em relação ao placebo, IC de 95%: 12, 33), quando administrado com corticosteroides concomitantes. Estes efeitos foram observados independentemente de serem ou não administrados imunomoduladores concomitantemente.

As análises exploratórias fornecem dados adicionais sobre as principais subpopulações estudadas. No estudo GEMINI 2, aproximadamente metade dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior de antagonistas TNF $\alpha$ . De entre estes, 28% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas, 27% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas e 13% dos doentes que se encontravam a tomar placebo alcançaram uma remissão clínica na semana 52. A resposta clínica otimizada foi alcançada em 29%, 38%, 21%, respetivamente, e a remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16%, 0%, respetivamente.

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta à semana 6 no estudo GEMINI 2 permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada 4 semanas. A resposta clínica otimizada foi observada à semana 10 e à semana 14 para maiores proporções de doentes a tomar vedolizumab (16% e 22%, respetivamente) em comparação com os doentes a tomar placebo (7% e 12%, respetivamente). Não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre grupos de tratamento nestes pontos temporais. As análises da remissão clínica à semana 52 em doentes não respondedores à semana 6 mas que obtiveram resposta à semana 10 ou à semana 14 indicaram que os doentes com doença de Crohn não respondedores podem beneficiar de uma dose de vedolizumab à semana 10.

Os doentes que deixaram de responder ao vedolizumab quando tratados a cada 8 semanas no estudo GEMINI 2 puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 23% dos doentes à semana 28 e em 32% dos doentes à semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab às semanas 0 e 2 e, em seguida, foram aleatorizados para receber placebo (durante 6 a 52 semanas) e deixaram de responder ao tratamento foram autorizados a participar no estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 46% dos doentes em 28 semanas e em 41% dos doentes em 52 semanas.

Neste estudo de extensão em regime aberto, a remissão clínica e a resposta clínica foram observadas nos doentes até às 196 semanas.

A análise exploratória apresentou melhorias clinicamente significativas observadas para o vedolizumab nos grupos de dosagem a cada 4 semanas e a cada 8 semanas no estudo GEMINI 2 e as melhorias foram significativamente superiores quando comparado com o grupo de placebo desde o início do estudo até à semana 52 nas pontuações EQ-5D e EQ-5D VAS, pontuação IBDQ total e subescalas IBDQ de sintomas intestinais e função sistémica.

### Pouchite

A eficácia e segurança de vedolizumab intravenoso para o tratamento de doentes adultos com pouchite crónica foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia na semana 14 e na semana 34 (EARNEST). Os doentes incluídos tinham sido submetidos a proctectomia e anastomose íleo-anal (AIA) para colite ulcerosa pelo menos um ano antes da aleatorização e desenvolveram pouchite crónica ativa (definida como antibiótico-dependente (recorrente) ou refratário a antibióticos), com uma classificação  $\geq 5$  no Índice de Atividade da Doença de Pouchite modificado (IADPm) e subclassificação endoscópica  $\geq 2$  na situação basal. Todos os doentes receberam tratamento antibiótico concomitante com ciprofloxacina 500 mg duas vezes por dia desde o início do tratamento até à semana 4. Os doentes receberam cursos adicionais de antibióticos durante o estudo conforme necessário, incluindo para exacerbações de pouchite.

Os doentes ( $n = 102$ ) foram aleatorizados (1:1) para receberem vedolizumab 300 mg ou placebo por via intravenosa às semanas 0, 2 e 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas, até à semana 30. O parâmetro de avaliação primário foi remissão clínica (conforme definida como uma classificação IADPm  $< 5$  e uma redução na classificação total de IADPm de  $\geq 2$  pontos em relação à situação basal) na semana 14. A Tabela 6 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários na semana 14 e a Tabela 7 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação secundários na semana 34.

**Tabela 6. Resultados de eficácia no estudo EARNEST à semana 14**

| Parâmetro de avaliação        | Placebo<br>n = 51 | Vedolizumab IV<br>n = 51 | Diferença<br>Vedolizumab-Placebo (95% CI)<br>[pontos percentagens] |
|-------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Remissão clínica*             | 9,8%              | 31,4% <sup>†</sup>       | 21,6 (4,9; 37,5)                                                   |
| Remissão PDAI <sup>‡</sup>    | 9,8%              | 35,3%                    | 25,5 (8,0; 41,4)                                                   |
| Resposta clínica <sup>§</sup> | 33,3%             | 62,7%                    | 29,4 (8,0; 47,6)                                                   |

\* A remissão clínica é definida como a classificação IADPm  $< 5$  e uma redução na classificação total IADPm de  $\geq 2$  pontos desde a situação basal.

<sup>†</sup>  $p < 0,05$

<sup>‡</sup> Remissão PDAI é definida como classificação IADP  $< 7$  e uma redução na classificação IADP de  $\geq 3$  pontos desde a situação basal.

<sup>§</sup> A resposta clínica é definida como a redução da classificação mPDAI de  $\geq 2$  pontos desde a situação basal.

**Tabela 7. Resultados de eficácia no estudo EARNEST à semana 34**

| Parâmetro de avaliação        | Placebo<br>n = 51 | Vedolizumab IV<br>n = 51 | Diferença<br>Vedolizumab-Placebo (95% CI)<br>[pontos percentagens] |
|-------------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Remissão clínica*             | 17,6%             | 35,3%                    | 17,6 (0,3; 35,1)                                                   |
| Remissão PDAI <sup>‡</sup>    | 17,6%             | 37,3%                    | 19,6 (1,9; 37,0)                                                   |
| Resposta clínica <sup>§</sup> | 29,4%             | 51,0%                    | 21,6 (1,9; 39,8)                                                   |

\*A remissão clínica é definida como a classificação IADPm < 5 e uma redução na classificação total IADPm de  $\geq 2$  pontos desde a situação basal

<sup>‡</sup> Remissão IADP é definida como classificação IADP < 7 e uma redução na classificação IADP de  $\geq 3$  pontos desde a situação basal.

<sup>§</sup> A resposta clínica é definida como a redução da classificação IADPm de  $\geq 2$  pontos desde a situação basal.

Aproximadamente dois terços dos doentes que tinham recebido previamente (para colite ulcerativa ou pouchite) terapêutica com antagonista do TNF $\alpha$  (33 no grupo de tratamento de vedolizumab e 31 grupo de tratamento de placebo). Entre estes doentes, 33,3% do grupo de vedolizumab alcançou remissão clínica na S14 em comparação com 9,7% no grupo de placebo.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vedolizumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da colite ulcerosa, doença de Crohn e pouchite (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de dose única e de múltiplas doses de vedolizumab foi estudada em indivíduos saudáveis e em doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn ativa moderada a grave. A farmacocinética do vedolizumab não foi estudada em doentes com pouchite, mas espera-se que seja similar à dos doentes com colite ulcerosa ativa moderada a grave ou doença de Crohn.

Nos doentes a quem foi administrado 300 mg vedolizumab numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos às semanas 0 e 2, as concentrações mínimas médias no soro à semana 6 foram 27,9 mcg/ml (DP  $\pm$  15,51) na colite ulcerosa e 26,8 mcg/ml (DP  $\pm$  17,45) na doença de Crohn. Em estudos com vedolizumab por via intravenosa, com início à semana 6, os doentes receberam 300 mg vedolizumab por via intravenosa a cada 8 ou 4 semanas. Em doentes com colite ulcerosa, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 11,2 mcg/ml (DP  $\pm$  7,24) e 38,3 mcg/ml (DP  $\pm$  24,43), respetivamente. Em doentes com doença de Crohn, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 13,0 mcg/ml (DP  $\pm$  9,08) e 34,8 mcg/ml (DP  $\pm$  22,55), respetivamente.

### Distribuição

A análise farmacocinética da população indica que o volume de distribuição de vedolizumab é de aproximadamente 5 litros. A ligação às proteínas plasmáticas de vedolizumab não foi ainda avaliada. O vedolizumab é um anticorpo monoclonal terapêutico e não se prevê que estabeleça ligação com as proteínas plasmáticas.

O vedolizumab não ultrapassa a barreira hemato-encefálica após a administração intravenosa. Vedolizumab 450 mg administrado por via intravenosa não foi detetado no líquido cefalorraquidiano de indivíduos saudáveis.

### Eliminação

As análises farmacocinéticas da população com base em dados por via intravenosa e subcutânea indicam que a eliminação de vedolizumab é aproximadamente de 0,162 l/dia (por uma via de eliminação linear) e a semivida no soro é de 26 dias. Desconhece-se qual a via de eliminação exata de

vedolizumab. As análises farmacocinéticas da população sugerem que, embora os níveis baixos de albumina, o peso corporal elevado e o tratamento prévio com medicamentos anti-TNF possam aumentar a eliminação do vedolizumab, a magnitude dos seus efeitos não é considerada como sendo clinicamente relevante.

### Linearidade

O vedolizumab apresentou uma farmacocinética linear a concentrações séricas superiores a 1 mcg/ml.

### Populações especiais

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a idade não tem impacto na eliminação do vedolizumab em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn. Não é esperado que a idade tenha impacto na depuração de vedolizumab nos doentes com pouchite. Não foram realizados estudos formais para analisar os efeitos do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do vedolizumab.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos com vedolizumab a longo prazo em animais para avaliar o seu potencial carcinogénico porque não existem modelos que respondam farmacologicamente a anticorpos monoclonais. Em espécies responsivas em termos farmacológicos (macacos cinomolgos), não foram observadas evidências de hiperplasia celular ou imunomodulação sistémica que poderiam estar associadas a oncogénese em estudos de toxicologia de 13 e 26 semanas. Além disso, não foram observados quaisquer efeitos de vedolizumab na taxa proliferativa ou na citotoxicidade de uma linha celular tumoral humana que expressa a integrina  $\alpha_4\beta_7$  *in vitro*.

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos com vedolizumab em animais. Não é possível retirar qualquer conclusão definitiva sobre os órgãos reprodutores do macho no estudo de toxicidade de dose repetida realizado em macacos cinomolgos. Dada a ausência de ligação do vedolizumab ao tecido reprodutor masculino nos macacos e nos humanos e a fertilidade intacta do macho observada em ratinhos com a integrina  $\beta_7$  inativada, não se prevê que o vedolizumab afete a fertilidade do macho.

A administração de vedolizumab em macacos cinomolgos fêmeas grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em quaisquer evidências de efeitos na teratogenicidade, desenvolvimento pré-natal ou pós-natal em bebés até aos 6 meses de idade. Foram detetados baixos níveis (< 300 mcg/l) de vedolizumab no dia 28 do pós-parto no leite de 3 de 11 macacos cinomolgos fêmeas tratadas com uma dose de 100 mg/kg de vedolizumab a cada 2 semanas e em nenhum animal que recebeu 10 mg/kg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Monocloridrato de L-histidina  
Hidrocloreto de L-arginina  
Sacarose  
Polissorbato 80

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

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

A estabilidade durante a utilização da solução diluída na solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) no saco de perfusão foi demonstrada durante 12 horas a 20 °C-25 °C ou 24 horas a 2 °C-8 °C.

A estabilidade combinada durante a utilização do vedolizumab no frasco para injetáveis e no saco de perfusão com a solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) é um total de 12 horas a 20 °C-25 °C ou 24 horas a 2 °C-8 °C. O período de 24 horas pode incluir até 8 horas a 2 °C-8 °C para a solução reconstituída no frasco para injetáveis e até 12 horas a 20 °C-25 °C para a solução diluída no saco de perfusão, mas o saco de perfusão deverá ser guardado no frigorífico (2 °C-8 °C) durante o período restante das 24 horas.

Não congele a solução reconstituída no frasco para injetáveis ou solução diluída no saco de perfusão.

|                                                                               | Condições de Armazenamento |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                                                                               | Frigorífico 2 °C-8 °C      | 20 °C-25 °C             |
| Solução reconstituída no frasco para injetáveis                               | 8 horas                    | Não manter <sup>1</sup> |
| Solução diluída em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) | 24 horas <sup>2,3</sup>    | 12 horas <sup>2</sup>   |

<sup>1</sup> São permitidos até 30 minutos para reconstituição

<sup>2</sup> Este período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída na solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e que é mantida apenas no saco de perfusão. Qualquer período em que a solução reconstituída foi mantida no frasco para injetáveis deverá ser subtraído ao período em que a solução pode ser mantida no saco de perfusão.

<sup>3</sup> Este período pode incluir até 12 horas a 20 °C-25 °C.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conserve no frigorífico (2 °C-8 °C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó para concentrado para solução para perfusão em frasco para injetáveis de vidro de Tipo 1 (20 ml) com uma rolha de borracha e cápsula de alumínio protegida por uma tampa de plástico.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Instruções para reconstituição e perfusão

1. Utilize uma técnica asséptica aquando da preparação da solução Entyvio para perfusão intravenosa.

2. Remova a tampa tipo *flip-off* do frasco para injetáveis e limpe com uma compressa com álcool. Reconstitua o vedolizumab com 4,8 ml de água esterilizada para preparações injetáveis à temperatura ambiente (20 °C-25 °C), utilizando uma seringa com uma agulha de calibre 21-25.
3. Insira a agulha no frasco para injetáveis no centro da rolha e direcione o fluxo de líquido para a parede do frasco para injetáveis para evitar o excesso de espuma.
4. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante, pelo menos, 15 segundos. Não agite vigorosamente ou inverta.
5. Deixe o frasco para injetáveis em repouso até a um máximo de 20 minutos à temperatura ambiente (20 °C-25 °C) para permitir a reconstituição e para que a espuma presente possa assentar; o frasco para injetáveis pode ser agitado e inspecionado quanto à dissolução durante este período. Se não estiver totalmente dissolvido após 20 minutos, aguarde mais 10 minutos.
6. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração antes da diluição. A solução deve ser transparente ou opalescente, incolor a amarelo-claro e sem quaisquer partículas visíveis. Uma solução reconstituída com uma cor incomum ou com partículas não deve ser administrada.
7. Depois de dissolvida, inverta suavemente o frasco para injetáveis 3 vezes.
8. Retire imediatamente 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído utilizando uma seringa de calibre 21-25.
9. Adicione 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído a 250 ml de solução para injetáveis esterilizada de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e misture suavemente o saco de perfusão (não necessitam de ser removidos 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão antes de adicionar o Entyvio). Não adicione outros medicamentos à solução de perfusão preparada ou ao conjunto de perfusão intravenosa. Administre a solução de perfusão durante 30 minutos (ver secção 4.2).

Uma vez reconstituída, a solução de perfusão deve ser utilizada o mais rápido possível.

Não conserve qualquer porção não utilizada da solução reconstituída ou solução de perfusão para reutilização.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de maio de 2014  
Data da última renovação: 12 de dezembro de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab em 0,68 ml.

Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab em 0,68 ml.

Vedolizumab é um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humanizado produzido em células do ovário do hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução incolor a amarela.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Colite ulcerosa

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

Doença de Crohn

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por profissionais de saúde especializados com experiência no diagnóstico e tratamento de colite ulcerosa ou doença de Crohn, (ver secção 4.4). Os doentes deverão receber o folheto informativo.

Posologia

Colite ulcerosa e a doença de Crohn

O regime posológico recomendado de vedolizumab por via subcutânea como tratamento de manutenção, após pelo menos 2 perfusões intravenosas, é de 108 mg administrados por injeção



subcutânea uma vez a cada 2 semanas. A primeira dose subcutânea deve ser administrada em vez da próxima dose intravenosa programada e a, a partir daí, a cada 2 semanas.

Para o regime posológico por via intravenosa, consulte a secção 4.2 do RCM de Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Existem dados insuficientes para determinar se os doentes que apresentaram uma diminuição na resposta no tratamento de manutenção com vedolizumab por via subcutânea teriam benefício com o aumento da frequência da dose.

Não existem dados sobre a transição de doentes de vedolizumab por via subcutânea para vedolizumab por via intravenosa durante o período de manutenção.

Em doentes que responderam ao tratamento com vedolizumab, a administração de corticosteroides pode ser reduzida e/ou descontinuada de acordo com os cuidados padrão.

#### *Reinício do tratamento e dose(s) falhada(s)*

Caso o tratamento com vedolizumab por via subcutânea seja interrompido ou se um doente falhar uma dose programada de vedolizumab por via subcutânea, o doente deverá ser aconselhado a injetar a dose por via subcutânea seguinte logo que possível e, a partir daí, a cada 2 semanas. O período de interrupção do tratamento em ensaios clínicos teve uma duração de, no máximo, 46 semanas sem qualquer aumento evidente de reações adversas ou reações no local da injeção durante o reinício do tratamento com vedolizumab por via subcutânea (ver secção 4.8).

#### Populações especiais

##### Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos. As análises de farmacocinética da população não demonstraram qualquer efeito da idade (ver secção 5.2).

##### Doentes com compromisso renal ou hepático

O vedolizumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações de dosagem.

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de vedolizumab em crianças entre os 0 e os 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Entyvio solução injetável (numa seringa pré-cheia ou numa caneta pré-cheia) destina-se a ser utilizado apenas para injeção subcutânea.

Depois de formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea correta, um doente ou prestador de cuidados pode injetar o vedolizumab por via subcutânea caso o médico considere ser adequado. São fornecidas, no respetivo folheto informativo, instruções exaustivas para a administração, usando a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia.

Para mais instruções sobre a preparação e precauções especiais para manuseamento, ver secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves ativas, tais como tuberculose (TB), septicemia, citomegalovírus, listeriose e infeções oportunistas, tais como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 4.4).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos, foram notificadas reações de hipersensibilidade, sendo que a maioria apresentava uma gravidade ligeira a moderada (ver secção 4.8).

Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação adversa grave, a administração de vedolizumab deve ser imediatamente descontinuada e iniciado tratamento apropriado (ver secção 4.3).

#### Infeções

Vedolizumab é um antagonista seletivo da integrina no intestino sem qualquer atividade imunossupressora sistémica identificada (ver secção 5.1).

Os médicos devem estar cientes do potencial risco acrescido de infeções oportunistas ou de infeções para as quais o intestino é uma barreira defensiva (ver secção 4.8). O tratamento não deve ser iniciado em doentes com infeções graves ativas até que as infeções estejam controladas, e os médicos devem ponderar a interrupção do tratamento em doentes que desenvolvam uma infeção grave durante o tratamento crónico com vedolizumab. Deve ter-se precaução ao ponderar a utilização de vedolizumab em doentes com uma infeção grave crónica controlada ou história de infeções graves recorrentes. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento.

O vedolizumab é contraindicado em doentes com tuberculose/TB ativa (ver secção 4.3). Antes de se iniciar o tratamento com vedolizumab, os doentes devem ser rastreados quanto a TB de acordo com a prática clínica local. Se for diagnosticada TB latente, deverá ser iniciado um tratamento anti-tuberculose adequado, de acordo com as recomendações locais, antes de se iniciar a terapêutica com vedolizumab. Em doentes diagnosticados com TB durante a administração da terapêutica com vedolizumab, a terapêutica deve ser descontinuada até a infeção por TB estar resolvida.

Alguns antagonistas da integrina e alguns agentes imunossupressores sistémicos foram associados a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infeção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus de John Cunningham (JC). Ao ligar-se à integrina  $\alpha_4\beta_7$  expressa nos linfócitos alojados no intestino, vedolizumab tem um efeito imunossupressor específico no intestino. Embora não tenha sido observado qualquer efeito imunossupressor sistémico em indivíduos saudáveis, não são conhecidos os efeitos na função do sistema imunitário sistémico em doentes com doença inflamatória do intestino.

Os profissionais de saúde devem monitorizar os doentes medicados com vedolizumab para detetar qualquer início ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos, conforme descrito nos materiais educacionais destinados aos médicos, e ponderar o reencaminhamento neurológico nestas situações. Se se suspeitar de LMP, o tratamento com vedolizumab deve ser interrompido; se se confirmar o diagnóstico de LMP, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado.

## Doenças malignas

O risco de doenças malignas é acrescido em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn. Os medicamentos imunorreguladores podem agravar o risco de doenças malignas (ver secção 4.8).

## Utilização prévia e concomitante de medicamentos biológicos

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos com vedolizumab realizados em doentes previamente tratados com natalizumab ou rituximab. Recomenda-se precaução ao ponderar a utilização de vedolizumab nestes doentes.

Os doentes previamente expostos a natalizumab devem, normalmente, aguardar pelo menos 12 semanas antes de iniciar a terapêutica com vedolizumab, salvo indicação em contrário devido à condição clínica do doente.

Não estão disponíveis quaisquer dados de ensaios clínicos sobre a utilização concomitante de vedolizumab com imunossuppressores biológicos. Por conseguinte, a utilização de vedolizumab em tais doentes não é recomendada.

## Vacinas vivas e orais

Num estudo controlado por placebo de voluntários saudáveis, uma única dose de 750 mg de vedolizumab não reduziu as taxas de imunidade protetora em relação ao vírus da hepatite B em indivíduos vacinados com 3 doses de antígeno de superfície de hepatite B recombinante por via intramuscular. Os indivíduos expostos ao vedolizumab apresentaram taxas de seroconversão mais baixas após a administração de uma vacina contra a cólera, inativada por via oral. O impacto noutras vacinas orais e nasais é desconhecido. Recomenda-se que todos os doentes sejam vacinados com todas as vacinas, de acordo com as recomendações atuais de imunização antes de iniciar o tratamento com vedolizumab. Os doentes que se encontram a receber tratamento com vedolizumab podem continuar a receber vacinas inativas. Não existem dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes que se encontram a receber vedolizumab. A administração da vacina da gripe deverá ser efetuada por injeção, de acordo com a prática clínica de rotina. Poderão ser administradas outras vacinas vivas concomitantemente com vedolizumab apenas se os benefícios ultrapassarem claramente os riscos.

## Indução de remissão na doença de Crohn

A indução de remissão na doença de Crohn pode levar até 14 semanas em alguns doentes. Os motivos não são totalmente conhecidos e estão possivelmente relacionados com o mecanismo de ação. Este facto deve ser tido em consideração, particularmente em doentes com doença ativa grave no início da doença e que não foram anteriormente tratados com antagonistas TNF $\alpha$ . (ver também secção 5.1).

As análises exploratórias de subgrupos de estudos clínicos na doença de Crohn sugeriram que o vedolizumab administrado em doentes sem tratamento concomitante de corticosteroides pode ser menos efetivo na indução de remissão na doença de Crohn, do que nos doentes que já estavam a receber corticosteroides concomitantes (independentemente da utilização concomitante de imunomoduladores; ver secção 5.1).

## Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Vedolizumab foi estudado em doentes adultos com colite ulcerosa e doença de Crohn com a administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e

metotrexato) e aminossalicilatos. As análises de farmacocinética da população sugerem que a coadministração destes agentes não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vedolizumab. O efeito de vedolizumab na farmacocinética de compostos medicinais geralmente coadministrados não foi estudado.

### Vacinações

As vacinas vivas, mais especificamente vacinas vivas administradas por via oral, devem ser utilizadas com precaução juntamente com vedolizumab (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes para prevenir uma gravidez e devem continuar a usar esses métodos durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de vedolizumab em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de vedolizumab durante a gravidez, exceto quando os benefícios ultrapassarem claramente quaisquer riscos potenciais para a mãe e para o feto.

### Amamentação

O vedolizumab foi detetado no leite humano. O efeito do vedolizumab nos lactentes e os efeitos na produção de leite são desconhecidos. Num estudo de amamentação de apenas leite que avalia a concentração de vedolizumab no leite materno de mulheres a amamentar com colite ulcerosa ativa ou doença de Crohn a receber o vedolizumab, a concentração de vedolizumab no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida de estudos históricos de vedolizumab. A dose média diária estimada de vedolizumab ingerida pela criança foi de 0,02 mg / kg / dia, que é aproximadamente 21% da dose média diária materna ajustada pelo peso corporal.

A utilização de vedolizumab em mulheres a amamentar deverá ter em conta o benefício da terapêutica para a mulher e os possíveis riscos para o lactente.

### Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre os efeitos de vedolizumab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade do macho e da fêmea não foram ainda formalmente avaliados em estudos realizados em animais (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Vedolizumab tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, tendo sido notificadas tonturas num pequeno número de doentes.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são infecções (como nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe e sinusite), dor de cabeça, náuseas, pirexia, fadiga, tosse, artralgia.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes no perfil geral de segurança nem nas reações adversas nos doentes que receberam vedolizumab por via subcutânea em comparação com o perfil de segurança observado em estudos clínicos com vedolizumab por via intravenosa, com exceção das reações no local da injeção (com administração subcutânea).

### Lista tabelada de reações adversas

A lista de reações adversas que se segue baseia-se na experiência de ensaios clínicos e pós-comercialização e é apresentada por classes de sistemas de órgãos. Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas encontram-se listadas de acordo com as seguintes categorias de frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1. Reações Adversas**

| Classe de sistemas de órgãos                     | Frequência       | Reação(ões) adversas                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecções e infestações                          | Muito frequentes | Nasofaringites                                                                                                                                                                            |
|                                                  | Frequentes       | Pneumonia,<br>Infecção por <i>Clostridium difficile</i> ,<br>Bronquite, gastroenterite,<br>Infecção do trato respiratório superior,<br>Gripe,<br>Sinusite,<br>Faringite,<br>Herpes zóster |
|                                                  | Pouco frequentes | Infecção do trato respiratório,<br>Candidíase vulvovaginal,<br>Candidíase oral                                                                                                            |
| Doenças do sistema imunitário                    | Muito raros      | Reação anafilática,<br>Choque anafilático                                                                                                                                                 |
| Doenças do sistema nervoso                       | Muito frequentes | Cefaleia                                                                                                                                                                                  |
|                                                  | Frequentes       | Parestesia                                                                                                                                                                                |
| Afeções oculares                                 | Pouco frequentes | Visão turva                                                                                                                                                                               |
| Vasculopatias                                    | Frequentes       | Hipertensão                                                                                                                                                                               |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes       | Dor orofaríngea,<br>Congestão nasal,<br>Tosse                                                                                                                                             |
|                                                  | Desconhecido     | Doença pulmonar intersticial                                                                                                                                                              |
| Doenças gastrointestinais                        | Frequentes       | Abcesso anal,<br>Fissura anal,<br>Náuseas,<br>Dispepsia,<br>Obstipação,<br>Distensão abdominal,<br>Flatulência,<br>Hemorroidas                                                            |

**Tabela 1. Reações Adversas**

| Classe de sistemas de órgãos                               | Frequência       | Reação(ões) adversas                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Frequentes       | Erupção cutânea,<br>Prurido,<br>Eczema,<br>Eritema,<br>Suores noturnos,<br>Acne                                                                                                                   |
|                                                            | Pouco frequentes | Foliculite                                                                                                                                                                                        |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      | Muito frequentes | Artralgia                                                                                                                                                                                         |
|                                                            | Frequentes       | Espasmos musculares,<br>Dor lombar,<br>Fraqueza muscular,<br>Fadiga,<br>Dores nas extremidades                                                                                                    |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequentes       | Pirexia,<br>Reação no local de perfusão (incluindo: dor no local de perfusão e irritação no local de perfusão),<br>Reação relacionada com a perfusão,<br>Reações no local da injeção <sup>#</sup> |
|                                                            | Pouco frequentes | Arrepios,<br>Sensação de frio                                                                                                                                                                     |

<sup>#</sup>Apenas administração subcutânea.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Reações no local da injeção

As reações no local da injeção (incluindo dor, edema, eritema ou prurido) foram notificadas em 5,1% dos doentes a receberem vedolizumab por via subcutânea (análise de segurança agrupada). Nenhuma reação resultou em descontinuação do tratamento durante o estudo ou em alterações ao regime posológico. A maioria das reações no local da injeção foram resolvidas em 1-4 dias. Não existem registos de anafilaxia após a administração de vedolizumab por via subcutânea.

##### Infeções

Nos estudos controlados GEMINI 1 e 2 com vedolizumab por via intravenosa, a taxa de infeções foi de 0,85 por doente-ano nos doentes tratados com vedolizumab e 0,70 por doente-ano nos doentes tratados com placebo. As infeções consistiram principalmente em nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, sinusite e infeções do trato urinário. A maioria dos doentes prosseguiu com a terapêutica de vedolizumab após o tratamento da infeção.

Nos estudos controlados GEMINI 1 e 2 com vedolizumab por via intravenosa, a taxa de infeções graves foi de 0,07 por doente-ano nos doentes tratados com vedolizumab e 0,06 por doente-ano em doentes tratados com placebo. Ao longo do tempo, não foi observado qualquer aumento significativo na taxa de infeções graves.

Em estudos controlados e de regime aberto realizados em adultos com vedolizumab por via intravenosa, foram notificadas infeções graves que incluíram tuberculose, septicemia (por vezes fatal), septicemia por salmonela, meningite por listeria e colite por citomegalovírus.

Em estudos clínicos com vedolizumab administrado por via subcutânea, a taxa de infeções foi de 0,26 por doente-ano em doentes tratados com vedolizumab. As infeções mais frequentes foram nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, bronquite e gripe.

Em estudos clínicos com vedolizumab administrado por via subcutânea, a taxa de infecções graves foi de 0,02 por doente-ano em doentes tratados com vedolizumab por via subcutânea.

Em estudos clínicos com vedolizumab administrado por via intravenosa e por via subcutânea, a taxa de infecções em doentes com IMC igual ou superior 30 mg/m<sup>2</sup> tratados com vedolizumab foi superior à dos doentes com IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Em estudos clínicos com vedolizumab administrado por via intravenosa e por via subcutânea, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de infecções graves em doentes tratados com vedolizumab que tiveram exposição prévia a terapêutica com antagonista TNF $\alpha$  em comparação com doentes que não tiveram qualquer tratamento anterior com uma terapêutica com antagonista TNF $\alpha$ .

### Doenças malignas

No geral, até à data, os resultados do programa clínico não sugerem um risco acrescido de doenças malignas com o tratamento de vedolizumab; no entanto, o número de doenças malignas foi reduzido e a exposição a longo prazo foi limitada. Estão ainda em curso avaliações de segurança a longo prazo.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas, por via intravenosa, doses máximas de 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes da dose recomendada) em ensaios clínicos. Não foi observada qualquer toxicidade limitadora da dose em ensaios clínicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA33.

### Mecanismo de ação

Vedolizumab é um medicamento biológico imunossupressor seletivo do intestino. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que é preferencialmente expressa em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino. Ao ligar-se à  $\alpha_4\beta_7$  em determinados linfócitos, vedolizumab inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal (MAdCAM-1), mas não da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é principalmente expressa nas células endoteliais do intestino e desempenha um papel crítico no alojamento de linfócitos T em tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumab não se liga, nem inibe a função das integrinas  $\alpha_4\beta_1$  e  $\alpha_E\beta_7$ .

A integrina  $\alpha_4\beta_7$  é expressa num subconjunto discreto de linfócitos auxiliares T de memória que migram, preferencialmente, para o trato gastrointestinal (GI) e causam uma inflamação característica de colite ulcerosa e doença de Crohn, sendo ambas condições inflamatórias crônicas imunologicamente mediadas do trato GI. O vedolizumab reduz a inflamação gastrointestinal em doentes com colite ulcerosa e DC. A inibição da interação da  $\alpha_4\beta_7$  com a MAdCAM-1 devido ao vedolizumab previne a transmigração de linfócitos auxiliares T de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido parenquimatoso em primatas não humanos, e induz uma elevação reversível de

3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino de vedolizumab aliviou a inflamação gastrointestinal em saguins-cabeça-de-algodão com colite, um modelo de colite ulcerosa.

Em indivíduos saudáveis, doentes com colite ulcerosa ou doentes com doença de Crohn, o vedolizumab não eleva a contagem de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos, total de linfócitos T auxiliares de memória, monócitos ou células assassinas naturais, no sangue periférico, não tendo sido observada qualquer leucocitose.

O vedolizumab não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central na encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumab não afetou as respostas imunológicas ao complexo antigénico na derme e no músculo (ver secção 4.4). Por outro lado, o vedolizumab inibiu uma resposta imunológica a um complexo antigénico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (ver secção 4.4).

### Imunogenicidade

Podem desenvolver-se anticorpos ao vedolizumab durante o tratamento com vedolizumab, a maioria dos quais são neutralizantes. A formação de anticorpos anti-vedolizumab está associada a um aumento na depuração de vedolizumab e índices mais baixos de remissão clínica.

### Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos com vedolizumab administrado por via intravenosa com doses que variaram entre 2 e 10 mg/kg, foi observada nos doentes uma saturação > 95% de recetores  $\alpha_4\beta_7$  em subconjuntos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunitária do intestino.

Vedolizumab não afetou o tráfego das células CD4+ e CD8+ para o SNC conforme evidenciado pela ausência de alteração no rácio de CD4+/CD8+ no líquido cefalorraquidiano antes e após a administração de vedolizumab em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com a investigação realizada em primatas não humanos na qual não foram detetados efeitos na vigilância imunitária do SNC.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Colite ulcerosa – vedolizumab para administração por via intravenosa*

A eficácia e segurança de vedolizumab por via intravenosa para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo entre 6 e 12 com uma subpontuação endoscópica  $\geq 2$ ) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 6 e semana 52 (GEMINI 1). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos 1 terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou o antagonista TNF $\alpha$  infliximab (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou imunorreguladores orais.

Para a avaliação dos parâmetros de avaliação à semana 6, foram aleatorizados 374 doentes com dupla ocultação (3:2) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo à semana 0 e à semana 2. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com resposta clínica (definida como uma redução na pontuação Mayo total  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  desde a linha de base com uma diminuição subjacente na subpontuação de sangramento retal  $\geq 1$  ponto ou na subpontuação de sangramento retal absoluta  $\leq 1$  ponto) à semana 6. A Tabela 2 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.



**Tabela 2. Resultados da eficácia à semana 6 do estudo GEMINI 1**

| Parâmetro de avaliação              | Placebo<br>n = 149 | Vedolizumab<br>n = 225 |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Resposta clínica                    | 26%                | 47%*                   |
| Remissão clínica <sup>§</sup>       | 5%                 | 17% <sup>†</sup>       |
| Cicatrização da mucosa <sup>¶</sup> | 25%                | 41% <sup>‡</sup>       |

\*p &lt; 0,0001

<sup>†</sup>p ≤ 0,001<sup>‡</sup>p < 0,05<sup>§</sup>Remissão clínica: Pontuação Mayo total ≤ 2 pontos e nenhuma pontuação individual > 1 ponto<sup>¶</sup>Cicatrização da mucosa: Subpontuação endoscópica Mayo ≤ 1 ponto

O efeito benéfico de vedolizumab em termos de resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa foi observado em doentes sem qualquer exposição prévia ao antagonista TNFα e em doentes que não obtiveram uma resposta adequada a uma terapêutica prévia de antagonista TNFα.

No estudo GEMINI 1, 2 coortes de doentes receberam vedolizumab à semana 0 e à semana 2: os doentes do coorte 1 foram aleatorizados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo em dupla ocultação e os doentes do coorte 2 foram tratados com vedolizumab 300 mg em regime aberto. Para avaliar a eficácia à semana 52, 373 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica à semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para 1 dos seguintes regimes com início à semana 6: vedolizumab 300 mg a cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas. Com início à semana 6, os doentes que alcançaram uma resposta clínica e se encontravam a receber corticosteroides tiveram de iniciar um regime de redução dos corticosteroides. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 52. A Tabela 3 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

**Tabela 3. Resultados da eficácia à semana 52 do estudo GEMINI 1**

| Parâmetro de avaliação                                  | Placebo<br>n = 126* | Vedolizumab<br>IV              |                                               |
|---------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                         |                     | a cada<br>8 semanas<br>n = 122 | Vedolizumab IV<br>a cada 4 semanas<br>n = 125 |
| Remissão clínica                                        | 16%                 | 42% <sup>†</sup>               | 45% <sup>†</sup>                              |
| Resposta clínica duradoura <sup>¶</sup>                 | 24%                 | 57% <sup>†</sup>               | 52% <sup>†</sup>                              |
| Cicatrização da mucosa                                  | 20%                 | 52% <sup>†</sup>               | 56% <sup>†</sup>                              |
| Remissão clínica duradoura <sup>#</sup>                 | 9%                  | 20% <sup>§</sup>               | 24% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica livre de corticosteroides <sup>*</sup> | 14%                 | 31% <sup>§</sup>               | 45% <sup>†</sup>                              |

\*O grupo de placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumab na semana 0 e na semana 2 e foram aleatorizados para receber placebo desde a semana 6 à semana 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001<sup>‡</sup>p < 0,001<sup>§</sup>p < 0,05<sup>¶</sup>Resposta clínica duradoura: Resposta clínica às semanas 6 e 52<sup>#</sup>Remissão clínica duradoura: Remissão clínica às semanas 6 e 52

\*Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais no início do estudo e descontinuaram os corticosteroides a partir da semana 6, apresentando um estado de remissão à semana 52. O número de doentes foi n = 72 para placebo, n = 70 para vedolizumab a cada 8 semanas e n = 73 para vedolizumab a cada 4 semanas

As análises exploratórias fornecem dados adicionais sobre as principais subpopulações estudadas. Aproximadamente um terço dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior com antagonista TNFα. De entre estes, 37% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas, 35% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas e 5% dos doentes que se encontravam a tomar placebo alcançaram uma remissão clínica à semana 52. Foram observadas

melhorias na resposta clínica duradoura (47%, 43%, 16%), cicatrização da mucosa (42%, 48%, 8%), remissão clínica duradoura (21%, 13%, 3%) e remissão clínica livre de corticosteroides (23%, 32%, 4%) na população que não foi bem-sucedida na terapêutica anterior de antagonista TNF $\alpha$  e foi tratada com vedolizumab a cada 8 semanas, vedolizumab a cada 4 semanas e placebo, respetivamente.

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta à semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada 4 semanas. A resposta clínica utilizando pontuações Mayo parciais foi alcançada à semana 10 e à semana 14 por proporções maiores de doentes a tomar vedolizumab (32% e 39%, respetivamente) em comparação com os doentes a tomar placebo (15% e 21%, respetivamente).

Os doentes que deixaram de responder ao vedolizumab quando tratados a cada 8 semanas puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 25% dos doentes à semana 28 e à semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab à semana 0 e 2 e, em seguida, foram aleatorizados para receber placebo (desde as 6 às 52 semanas) e deixaram de responder ao tratamento, puderam participar no estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 45% dos doentes à semana 28 e em 36% dos doentes às 52 semanas.

Neste estudo de extensão em regime aberto, os benefícios do tratamento com vedolizumab, conforme avaliado pela pontuação Mayo parcial, remissão clínica e resposta clínica, foram apresentados até às 196 semanas.

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) foi avaliada pelo Inquérito da Doença Inflamatória do Intestino, um instrumento específico de uma doença, e por SF-36 e EQ-5D, que são instrumentos de avaliação genéricos. A análise exploratória demonstrou melhorias clinicamente significativas observadas nos grupos de vedolizumab e as melhorias foram significativamente superiores em comparação com o grupo de placebo à semana 6 e à semana 52 nas pontuações EQ-5D e EQ-5D VAS, todas as subescalas de IBDQ (sintomas intestinais, função sistémica, função emocional e função social) e todas as subescalas de SF-36 incluindo o Resumo dos Componentes Físicos (PCS) e Resumo dos Componentes Mentais (MCS).

#### Colite ulcerosa - vedolizumab para administração subcutânea

A eficácia e segurança de vedolizumab por via subcutânea para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo entre 6 e 12 com uma subpontuação endoscópica  $\geq 2$ ) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 52 (VISIBLE 1). No VISIBLE 1, os doentes incluídos ( $n = 383$ ) não responderam a pelo menos 1 terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas TNF $\alpha$  (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou imunomoduladores orais.

Os doentes que alcançaram resposta clínica ao tratamento em regime aberto com vedolizumab por via intravenosa à semana 6 foram elegíveis para serem aleatorizados. Para a avaliação dos parâmetros de avaliação da semana 52, 216 (56,4%) doentes foram aleatorizados e tratados em regime de dupla ocultação (2:1:1) para 1 dos seguintes regimes: vedolizumab 108 mg por via subcutânea a cada 2 semanas, vedolizumab 300 mg por via intravenosa a cada 8 semanas ou placebo.

Os dados demográficos na avaliação inicial foram semelhantes para doentes nos grupos de vedolizumab e de placebo. A pontuação Mayo inicial estava entre 9 e 12 (colite ulcerosa grave) em cerca de 62% e entre 6 e 8 (colite ulcerosa moderada) em cerca de 38% da população geral do estudo.

O parâmetro de avaliação primário do estudo, a remissão clínica, foi definido como uma pontuação Mayo total de  $\leq 2$  pontos e nenhuma subpontuação individual  $> 1$  ponto à semana 52 em doentes que alcançaram a resposta clínica na semana 6 do tratamento de indução com vedolizumab por via intravenosa. A resposta clínica foi definida como uma redução na pontuação Mayo total de  $\geq 3$  pontos

e  $\geq 30\%$  desde a avaliação inicial, com uma diminuição subjacente na subpontuação de hemorragia retal de  $\geq 1$  ponto ou na subpontuação de hemorragia retal absoluta  $\leq 2$  pontos e nenhuma subpontuação individual  $> 1$  ponto.

A Tabela 4 apresenta os resultados avaliados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

**Tabela 4. Resultados de eficácia na Semana 52 do estudo VISIBLE I**

| Parâmetro de avaliação <sup>a</sup>                | Placebo <sup>b</sup><br>n = 56 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>a cada 2<br>semanas<br>n = 106 | Vedolizumab<br>IV<br>300 mg<br>a cada<br>8 semanas<br>n = 54 | Diferença<br>estimada <sup>c</sup> de<br>tratamento<br>(IC 95%)<br>Vedolizumab SC<br>vs. Placebo | Valor-p <sup>c</sup> |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Remissão clínica <sup>d</sup>                      | 14,3%                          | 46,2%                                                      | 42,6%                                                        | 32,3 (19,7, 45,0)                                                                                | p < 0,001            |
| Cicatrização da<br>mucosa <sup>e</sup>             | 21,4%                          | 56,6%                                                      | 53,7%                                                        | 35,7 (22,1, 49,3)                                                                                | p < 0,001            |
| Resposta clínica<br>duradoura <sup>f</sup>         | 28,6%                          | 64,2%                                                      | 72,2%                                                        | 36,1 (21,2, 50,9)                                                                                | p < 0,001            |
| Remissão clínica<br>duradoura <sup>g</sup>         | 5,4%                           | 15,1%                                                      | 16,7%                                                        | 9,7 (-6,6, 25,7)                                                                                 | p = 0,076<br>(NS)    |
| Remissão livre de<br>corticosteroides <sup>h</sup> | 8,3%                           | 28,9%                                                      | 28,6%                                                        | 20,6 (-4,5, 43,7)                                                                                | p = 0,067<br>(NS)    |

<sup>a</sup>Os parâmetros de avaliação são apresentados na ordem em que o teste de sequência fixa foi efetuado para controlo do erro de Tipo 1 nos 5%

<sup>b</sup>O grupo de placebo inclui os participantes que receberam vedolizumab por via intravenosa na semana 0 e semana 2, e foram aleatorizados para receberem placebo desde a semana 6 até à semana 52.

<sup>c</sup>A estimativa da diferença de tratamento e o valor-p para todos os parâmetros de avaliação são baseados no método Cochrane-Mantel-Haenszel

<sup>d</sup>Remissão clínica: Pontuação Mayo total  $\leq 2$  pontos e nenhuma pontuação individual  $> 1$  ponto à semana 52

<sup>e</sup>Cicatrização da mucosa: subpontuação endoscópica Mayo  $\leq 1$  ponto

<sup>f</sup>Resposta clínica duradoura: Resposta clínica às semanas 6 e 52

<sup>g</sup>Remissão clínica duradoura: Remissão clínica às semanas 6 e 52

<sup>h</sup>Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial, que descontinuaram os corticosteroides e que estavam em remissão clínica à semana 52. O número de doentes a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial era de n = 24 para placebo, n = 45 para vedolizumab por via subcutânea e n = 21 para vedolizumab por via intravenosa

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

Os parâmetros de avaliação primários e secundários foram analisados em subgrupos de doentes que não responderam à terapêutica prévia com antagonista TNF $\alpha$  (37%; n = 80) e doentes que não receberam nenhum tratamento anterior com antagonista TNF $\alpha$  (63%; n = 136). Os resultados dos doentes do estudo tratados com placebo ou com vedolizumab por via subcutânea nestes subgrupos são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5. Resultados do estudo VISIBLE 1 na semana 52 analisados por resposta a terapêutica anterior com antagonista TNF $\alpha$**

|                                                                                        | Tratamento uma vez a cada 2 semanas |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                        | Placebo                             | Vedolizumab SC 108 mg |
| <b>Perda de resposta à terapêutica anterior com antagonista TNF<math>\alpha</math></b> | n = 19                              | n = 39                |
| Remissão clínica                                                                       | 5,3%                                | 33,3%                 |
| Cicatrização da mucosa                                                                 | 5,3%                                | 46,2%                 |
| Resposta clínica duradoura                                                             | 15,8%                               | 66,7%                 |
| Remissão clínica duradoura                                                             | 0%                                  | 2,6%                  |
| Remissão clínica livre de corticosteroides <sup>a</sup>                                | 8,3%                                | 27,3%                 |
| <b>Sem terapêutica anterior com antagonista TNF<math>\alpha</math></b>                 | n = 37                              | n = 67                |
| Remissão clínica                                                                       | 18,9%                               | 53,7%                 |
| Cicatrização da mucosa                                                                 | 29,7%                               | 62,7%                 |
| Resposta clínica duradoura                                                             | 35,1%                               | 62,7%                 |
| Remissão clínica duradoura                                                             | 8,1%                                | 22,4%                 |
| Remissão clínica livre de corticosteroides <sup>b</sup>                                | 8,3%                                | 30,4%                 |

<sup>a</sup>Os doentes que não responderam à terapêutica com antagonista TNF $\alpha$  e estavam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial foram n = 12 para placebo e n = 22 para vedolizumab por via subcutânea

<sup>b</sup>Os doentes que não receberam tratamento anterior com antagonista TNF $\alpha$  e estavam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial foram n = 12 para placebo e n = 23 para vedolizumab por via subcutânea

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) foi avaliada pelo Inquérito da Doença Inflamatória do Intestino, um instrumento específico da doença, e por Dimensão EuroQol-5 (EQ-5D, incluindo EQ 5D VAS), que são instrumentos de avaliação genéricos. A produtividade laboral foi avaliada por questionário de produtividade laboral e de compromisso da atividade (WPAI-UC). Os doentes tratados com vedolizumab por via subcutânea mantiveram melhorias nas pontuações IBDQ, EQ-5D e WPAI-UC à semana 52 numa extensão superior à dos doentes que receberam placebo.

Os doentes que concluíram o estudo VISIBLE 1 foram elegíveis para serem incluídos num estudo de extensão em regime aberto, em curso, para avaliar a segurança de longo prazo e a eficácia do tratamento com vedolizumab por via subcutânea em doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn.

Os doentes no estudo VISIBLE 1 que não alcançaram resposta clínica à semana 6 receberam uma terceira dose de vedolizumab 300 mg por perfusão intravenosa à semana 6. Dos doentes que receberam uma terceira dose de vedolizumab 300 mg por perfusão intravenosa à semana 6, 79,7% (114/143) alcançaram uma resposta clínica à semana 14. Os doentes que alcançaram uma resposta clínica na semana 14 foram elegíveis para entrarem no estudo de extensão em regime aberto e receberem vedolizumab 108 mg a cada 2 semanas. A remissão clínica, conforme avaliada pela pontuação Mayo parcial (uma medida normalizada que inclui 3 de 4 subescalas pontuadas da pontuação Mayo completa: frequência de defecação, hemorragia retal e avaliação global do médico), foi alcançada por 39,2% (40/102) destes doentes à semana 40 depois de passarem para vedolizumab por via subcutânea no estudo de extensão em regime aberto.

Os doentes aleatorizados para o braço de tratamento com vedolizumab por via intravenosa no estudo VISIBLE 1 receberam vedolizumab 300 mg por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas até à semana 52. Na semana 52, estes doentes entraram no estudo de extensão em regime aberto e receberam vedolizumab 108 mg por via subcutânea a cada 2 semanas. A remissão clínica, conforme avaliada pela pontuação Mayo parcial, foi mantida em 77% dos doentes às 24 semanas depois de passarem para o vedolizumab por via subcutânea no estudo de extensão em regime aberto.

### Doença de Crohn - vedolizumab para administração intravenosa

A eficácia e segurança de vedolizumab por via intravenosa para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação de 220 a 450 do Índice de Atividade de Doença de Crohn [CDAI]) foram avaliadas em 2 estudos (GEMINI 2 e 3). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos 1 terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou antagonistas TNF $\alpha$  (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante por via oral de doses estáveis de corticosteroides, imunorreguladores e antibióticos.

O estudo GEMINI 2 foi um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 6 e à semana 52. Os doentes (n = 368) foram aleatorizados com dupla ocultação (3:2) para receber 2 doses de vedolizumab 300 mg ou placebo à semana 0 e à semana 2. Os 2 parâmetros de avaliação primários consistiram na proporção de doentes em remissão clínica (definida como uma pontuação CDAI  $\leq$  150 pontos) à semana 6 e na proporção de doentes com resposta clínica otimizada (definida como uma diminuição  $\geq$  100 pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo) à semana 6 (ver Tabela 6).

O estudo GEMINI 2 incluiu 2 coortes de doentes que receberam vedolizumab às semanas 0 e 2: Os doentes do coorte 1 foram aleatorizados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo em dupla ocultação e os doentes do coorte 2 foram tratados com vedolizumab 300 mg em regime aberto. Para avaliar a eficácia à semana 52, 461 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica (definida como uma diminuição  $\geq$  70 pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo) à semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para 1 dos seguintes regimes com início à semana 6: vedolizumab 300 mg a cada 8 semanas, vedolizumab 300 mg a cada 4 semanas ou placebo a cada 4 semanas. Os doentes que apresentaram uma resposta clínica à semana 6 tiveram de iniciar um programa de redução de corticosteroides. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 52 (ver Tabela 7).

O estudo GEMINI 3 foi um segundo estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou a eficácia semana 6 e à semana 10 no subgrupo de doentes definido como não tendo sido bem-sucedido em pelo menos uma terapêutica convencional e na terapêutica de 1 antagonista TNF $\alpha$  (incluindo os não respondedores primários), bem como a população geral, que também incluiu doentes que não foram bem-sucedidos em pelo menos 1 terapêutica convencional e nunca foram submetidos a uma terapêutica com antagonista TNF $\alpha$ . Os doentes (n = 416), que incluíram aproximadamente 75% de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF $\alpha$ , foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo às semanas 0, 2 e 6. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica à semana 6 na subpopulação de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF $\alpha$ . Conforme apresentado na Tabela 6, embora o parâmetro de avaliação primário não tenha sido cumprido, as análises exploratórias demonstram que foram observados resultados clinicamente significativos.

**Tabela 6. Resultados de eficácia nos estudos GEMINI 2I e 3 à semana 6 e à semana 10**

| Tabela 6. Resultados de eficácia nos Estados GEMINI 2 e 3 a semana 6 e a semana 10      |  |                |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------|----------------------------|
| Estudo                                                                                  |  |                |                            |
| Parâmetro de avaliação                                                                  |  | Placebo        | Vedolizumab IV             |
| Estudo GEMINI 2                                                                         |  |                |                            |
| Remissão clínica, semana 6                                                              |  |                |                            |
| Geral                                                                                   |  | 7% (n = 148)   | 15%* (n = 220)             |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito                                   |  | 4% (n = 70)    | 11% (n = 105)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                                |  | 9% (n = 76)    | 17% (n = 109)              |
| Resposta clínica otimizada, semana 6                                                    |  |                |                            |
| Geral                                                                                   |  | 26% (n = 148)  | 31% <sup>†</sup> (n = 220) |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito                                   |  | 23% (n = 70)   | 24% (n = 105)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                                |  | 30% (n = 76)   | 42% (n = 109)              |
| Alteração da PCR no soro desde a linha de base à semana 6, mediana ( $\mu\text{g/ml}$ ) |  |                |                            |
| Geral <sup>‡</sup>                                                                      |  | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220)             |
| Estudo GEMINI 3                                                                         |  |                |                            |
| Remissão clínica, semana 6                                                              |  |                |                            |
| Geral <sup>‡</sup>                                                                      |  | 12% (n = 207)  | 19% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶</sup>                      |  | 12% (n = 157)  | 15% <sup>§</sup> (n = 158) |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                                |  | 12% (n = 50)   | 31% (n = 51)               |
| Remissão clínica, semana 10                                                             |  |                |                            |
| Geral                                                                                   |  | 13% (n = 207)  | 29% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶,‡</sup>                    |  | 12% (n = 157)  | 27% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                                |  | 16% (n = 50)   | 35% (n = 51)               |
| Remissão clínica sustentada <sup>#¶</sup>                                               |  |                |                            |
| Geral                                                                                   |  | 8% (n = 207)   | 15% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>¶,‡</sup>                    |  | 8% (n = 157)   | 12% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$                                |  | 8% (n = 50)    | 26% (n = 51)               |
| Resposta clínica otimizada, semana 6                                                    |  |                |                            |
| Geral <sup>^</sup>                                                                      |  | 23% (n = 207)  | 39% (n = 209)              |
| Terapêutica com antagonista(s) TNF $\alpha$ sem êxito <sup>‡</sup>                      |  | 22% (n = 157)  | 39% (n = 158)              |
| Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF $\alpha$ <sup>^</sup>                   |  | 24% (n = 50)   | 39% (n = 51)               |

\*p &lt; 0,05

<sup>†</sup>não significativo em termos estatísticos<sup>‡</sup>parâmetro de avaliação secundário a ser entendido como exploratório de acordo com o procedimento de teste estatístico previamente especificado<sup>§</sup>não significativo em termos estatísticos, os outros parâmetros de avaliação não foram, por conseguinte, testados em termos estatísticos<sup>¶</sup>n = 157 para placebo e n = 158 para vedolizumab<sup>#</sup>Remissão clínica sustentada: remissão clínica nas semanas 6 e 10<sup>^</sup>Parâmetro de avaliação exploratório

**Tabela 7. Resultados de eficácia no estudo GEMINI 2 à semana 52**

|                                                         | Placebo<br>n = 153* | Vedolizumab IV<br>a cada 8 semanas<br>n = 154 | Vedolizumab IV<br>a cada 4 semanas<br>n = 154 |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Remissão clínica                                        | 22%                 | 39% <sup>†</sup>                              | 36% <sup>‡</sup>                              |
| Resposta clínica otimizada                              | 30%                 | 44% <sup>‡</sup>                              | 45% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica livre de corticosteroides <sup>§</sup> | 16%                 | 32% <sup>‡</sup>                              | 29% <sup>‡</sup>                              |
| Remissão clínica duradoura <sup>¶</sup>                 | 14%                 | 21%                                           | 16%                                           |

\*O grupo de placebo inclui os indivíduos que receberam vedolizumab à semana 0 e à semana 2 e foram aleatorizados para receber placebo desde a semana 6 à semana 52.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais no início do estudo e descontinuaram os corticosteroides a partir da semana 6, apresentando um estado de remissão à semana 52. Os números de doentes foram n = 82 para placebo, n = 82 para vedolizumab a cada 8 semanas e n = 80 para vedolizumab a cada 4 semanas

<sup>¶</sup>Remissão clínica duradoura: Remissão clínica em ≥ 80% das consultas do estudo incluindo a consulta final (semana 52)

As análises exploratórias examinaram os efeitos de corticosteroides concomitantes e imunomoduladores na indução de remissão com vedolizumab. O tratamento de combinação, nomeadamente com corticosteroides concomitantes, pareceu ser mais eficaz na indução da remissão na doença de Crohn do que vedolizumab isoladamente ou com imunomoduladores concomitantes, o qual demonstrou uma menor diferença em relação ao placebo em termos de taxa de remissão. A taxa de remissão clínica no estudo GEMINI 2, à semana 6, foi de 10% (diferença de 2% em relação ao placebo, IC de 95%: -6, 10) quando administrado sem corticosteroides, comparativamente com 20% (diferença de 14% em relação ao placebo, IC de 95%: -1, 29) quando administrado com corticosteroides concomitantes. No estudo GEMINI 3, às semanas 6 e 10, as respetivas taxas de remissão clínica foram de 18% (diferença de 3% em relação ao placebo, IC de 95%: -7, 13) e de 22% (diferença de 8% em relação ao placebo, IC de 95%: -3, 19) quando administrado sem corticosteroides, comparativamente com 20% (diferença de 11% em relação ao placebo, IC de 95%: 2, 20) e 35% (diferença de 23% em relação ao placebo, IC de 95%: 12, 33), quando administrado com corticosteroides concomitantes. Estes efeitos foram observados independentemente de serem ou não administrados imunomoduladores concomitantemente.

As análises exploratórias fornecem dados adicionais sobre as principais subpopulações estudadas. No estudo GEMINI 2, aproximadamente metade dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior de antagonistas TNF $\alpha$ . De entre estes, 28% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas, 27% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas e 13% dos doentes que se encontravam a tomar placebo alcançaram uma remissão clínica na semana 52. A resposta clínica otimizada foi alcançada em 29%, 38%, 21%, respetivamente, e a remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16%, 0%, respetivamente.

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta à semana 6 no estudo GEMINI 2 permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada 4 semanas. A resposta clínica otimizada foi observada à semana 10 e à semana 14 para maiores proporções de doentes a tomar vedolizumab (16% e 22%, respetivamente) em comparação com os doentes a tomar placebo (7% e 12%, respetivamente). Não foi observada qualquer diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre grupos de tratamento nestes pontos temporais. As análises da remissão clínica à semana 52 em doentes não respondedores à semana 6 mas que obtiveram resposta à semana 10 ou à semana 14 indicaram que os doentes com doença de Crohn não respondedores podem beneficiar de uma dose de vedolizumab à semana 10.

Os doentes que deixaram de responder ao vedolizumab quando tratados a cada 8 semanas no estudo GEMINI 2 puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada

4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 23% dos doentes à semana 28 e em 32% dos doentes à semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab às semanas 0 e 2 e, em seguida, foram aleatorizados para receber placebo (durante 6 a 52 semanas) e deixaram de responder ao tratamento foram autorizados a participar no estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 46% dos doentes em 28 semanas e em 41% dos doentes em 52 semanas.

Neste estudo de extensão em regime aberto, a remissão clínica e a resposta clínica foram observadas nos doentes até às 196 semanas.

A análise exploratória apresentou melhorias clinicamente significativas observadas para o vedolizumab nos grupos de dosagem a cada 4 semanas e a cada 8 semanas no estudo GEMINI 2 e as melhorias foram significativamente superiores quando comparado com o grupo de placebo desde o início do estudo até à semana 52 nas pontuações EQ-5D e EQ-5D VAS, pontuação IBDQ total e subescalas IBDQ de sintomas intestinais e função sistémica.

#### *Doença de Crohn - vedolizumab para administração subcutânea*

A eficácia e segurança de vedolizumab por via subcutânea para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação CDAI de 220 a 450) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 52 (VISIBLE 2). No estudo VISIBLE 2, os doentes incluídos (n = 644) tiveram resposta inadequada a, perda de resposta ou intolerância a uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas TNF $\alpha$  (incluindo não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou imunorreguladores orais.

Os doentes que alcançaram resposta clínica ao tratamento em regime aberto com vedolizumab por via intravenosa à semana 6 foram elegíveis para serem aleatorizados. Para avaliação dos parâmetros de avaliação da semana 52, 409 (64%) doentes foram aleatorizados e tratados em regime de dupla ocultação (2:1) para receberem vedolizumab por via subcutânea 108 mg (n = 275) ou placebo por via subcutânea (n = 134) a cada 2 semanas.

Os dados demográficos na avaliação inicial foram semelhantes para doentes nos grupos de vedolizumab e de placebo. A pontuação CDAI inicial foi > 330 (doença de Crohn grave) em cerca de 41% e  $\leq$  330 (doença de Crohn moderada) em cerca de 59% da população geral do estudo.

Com início à semana 6, os doentes que alcançaram uma resposta clínica (definido como uma diminuição de  $\geq$  70 pontos na pontuação CDAI a partir da linha de base) e se encontravam a receber corticosteroides tiveram de iniciar um regime de redução dos corticosteroides. O parâmetro primário de avaliação foi a proporção de doentes em remissão clínica (pontuação CDAI  $\leq$  150) à semana 52. Os parâmetros de avaliação secundários foram a proporção de doentes com resposta clínica otimizada (diminuição  $\geq$  100 pontos na pontuação CDAI desde a avaliação inicial) à semana 62, a proporção de doentes com remissão livre de corticosteroides (doentes a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial que descontinuaram os corticosteroides e estavam em remissão clínica) na semana 52, e a proporção de doentes sem terapêutica anterior com antagonistas TNF $\alpha$  que alcançaram remissão clínica (pontuação CDAI  $\leq$  150) à semana 52. A Tabela 8 apresenta os resultados avaliados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.



**Tabela 8. Resultados de eficácia na Semana 52 do estudo VISIBLE 2**

| Parâmetro de avaliação*                                                                        | Placebo <sup>†</sup><br>n = 134 | Vedolizumab<br>SC 108 mg<br>a cada 2<br>semanas<br>n = 275 | Diferença estimada <sup>‡</sup><br>de tratamento<br>(IC de 95%)<br>Vedolizumab SC vs.<br>Placebo | Valor- <sup>‡</sup>     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Remissão clínica <sup>§</sup>                                                                  | 34,3%                           | 48,0%                                                      | 13,7 (3,8, 23,7)                                                                                 | p = 0,008               |
| Resposta clínica otimizada <sup>#</sup>                                                        | 44,8 %                          | 52,0%                                                      | 7,3 (-3,0, 17,5)                                                                                 | p = 0,167<br>(NS)       |
| Remissão livre de<br>corticosteroides**                                                        | 18,2%                           | 45,3%                                                      | 27,1 (11,9, 42,3)                                                                                | p = 0,002 <sup>††</sup> |
| Remissão clínica em doentes<br>sem terapêutica anterior com<br>antagonistas TNFα <sup>††</sup> | 42,9%                           | 48,6%                                                      | 4,3 (-11,6, 20,3)                                                                                | p = 0,591 <sup>††</sup> |

\*Os parâmetros de avaliação são apresentados na ordem em que o teste de sequência fixa foi efetuado para controlo do erro de Tipo 1 nos 5%

<sup>†</sup>O grupo de placebo inclui os participantes que receberam vedolizumab por via intravenosa na semana 0 e semana 2, e foram aleatorizados para receberem placebo desde a semana 6 à semana 52.

<sup>‡</sup>A estimativa da diferença de tratamento e o valor-p para todos os parâmetros de avaliação são baseados no método Cochrane-Mantel-Haenszel

<sup>§</sup>Remissão clínica: pontuação CDAI ≤ 150, à semana 52

<sup>#</sup>Resposta clínica otimizada: diminuição de ≥ 100-pontos na pontuação CDAI desde a avaliação inicial (semana 0), à semana 52

<sup>\*\*</sup>Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial, que descontinuaram os corticosteroides e que estavam em remissão clínica à semana 52. O número de doentes a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial foi de n = 44 para placebo e n = 95 para vedolizumab por via subcutânea.

<sup>††</sup> Remissão clínica (pontuação CDAI ≤ 150, à semana 52) em doentes sem terapêutica anterior com antagonistas TNFα (placebo n = 63; vedolizumab por via subcutânea n = 107)

<sup>††</sup> valor de p nominal

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

Os parâmetros de avaliação primários e secundários foram analisados em subgrupos de doentes sem tratamento anterior com terapêutica antagonista TNFα (42%; n = 170), doentes que não responderam à terapêutica anterior com antagonista TNFα (51%; n = 210), e doentes que tiveram exposição a terapêutica anterior com antagonista TNFα, mas que não tiveram falha do tratamento (7%; n = 29). Os resultados de doentes do estudo tratados com placebo ou vedolizumab por via subcutânea nestes subgrupos são apresentados nas Tabelas 9 e 10.

**Tabela 9. Resultados de eficácia na Semana 52 em doentes sem tratamento anterior com antagonista TNFα no estudo VISIBLE 2**

| Parâmetro de avaliação                  | Placebo<br>n = 63 | Vedolizumab SC 108 mg<br>a cada 2 semanas<br>n = 107 | Diferença de tratamento<br>(IC 95%)<br>Vedolizumab SC vs.<br>Placebo |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Remissão clínica                        | 42,9%             | 48,6%                                                | 4,3 (-11,6, 20,3)                                                    |
| Resposta clínica otimizada              | 47,6%             | 54,2%                                                | 4,4 (-11,6, 20,3)                                                    |
| Remissão livre de<br>corticosteroides** | 18,2%             | 41,0%                                                | 22,8 (-3,2, 46,8)                                                    |

<sup>\*\*</sup> Os doentes que não receberam tratamento anterior com antagonista TNFα e estavam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial foram n = 22 para placebo e n = 39 para vedolizumab por via subcutânea

**Tabela 10. Resultados de eficácia na Semana 52 em doentes que não responderam à terapêutica com antagonista TNF $\alpha$  no estudo VISIBLE 2**

| Parâmetro de avaliação                | Placebo<br>n = 59 | Vedolizumab SC 108 mg<br>a cada 2 semanas<br>n = 151 | Diferença de tratamento<br>(IC de 95%)<br>Vedolizumab SC vs.<br>Placebo |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Remissão clínica                      | 28,8%             | 46,4%                                                | 17,6 (3,8, 31,4)                                                        |
| Resposta clínica otimizada            | 45,8%             | 49,0%                                                | 3,2 (-11,8, 18,2)                                                       |
| Remissão livre de corticosteroides ** | 15,0%             | 46,2%                                                | 31,2 (5,2, 54,5)                                                        |

\*\* Os doentes que não responderam à terapêutica com antagonista TNF $\alpha$  e estavam a tomar corticosteroides orais na avaliação inicial foram n = 20 para placebo e n = 52 para vedolizumab por via subcutânea

A QdVRS foi avaliada pelo Inquérito da Doença Inflamatória do Intestino, um instrumento específico de uma doença, e por EQ-5D, que é um instrumento de medida genérico. A produtividade laboral foi avaliada por WPAI-CD. Os doentes tratados com vedolizumab por via subcutânea mantiveram melhorias nas pontuações IBDQ, EQ-5D e WPAI-CD à semana 52 numa extensão superior à dos doentes que receberam placebo.

Os doentes que concluíram o estudo VISIBLE 2 foram elegíveis para serem incluídos num estudo de extensão em regime aberto, em curso, para avaliar a segurança de longo prazo e a eficácia do tratamento com vedolizumab por via subcutânea em doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vedolizumab em 1 ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da colite ulcerosa e doença de Crohn (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética de dose única e de múltiplas doses de vedolizumab foi estudada em indivíduos saudáveis e em doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn ativa moderada a grave.

#### Absorção

Nos doentes a quem foi administrado 300 mg vedolizumab por via intravenosa numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos às semanas 0 e 2, as concentrações mínimas médias no soro à semana 6 foram 27,9 mcg/ml (DP  $\pm$  15,51) na colite ulcerosa e 26,8 mcg/ml (DP  $\pm$  17,45) na doença de Crohn. Em estudos com vedolizumab por via intravenosa, com início à semana 6, os doentes receberam 300 mg vedolizumab por via intravenosa a cada 8 ou 4 semanas. Em doentes com colite ulcerosa, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 11,2 mcg/ml (DP  $\pm$  7,24) e 38,3 mcg/ml (DP  $\pm$  24,43), respetivamente. Em doentes com doença de Crohn, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 13,0 mcg/ml (DP  $\pm$  9,08) e 34,8 mcg/ml (DP  $\pm$  22,55), respetivamente.

Em estudos de doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn a receberem vedolizumab por via subcutânea, com início à semana 6, os doentes receberam 108 mg de vedolizumab por via subcutânea a cada 2 semanas. As concentrações mínimas médias em estado estacionário no soro foram de 35,8 mcg/ml (DP  $\pm$  15,2) em doentes com colite ulcerativa e 31,4 mcg/ml (DP  $\pm$  14,7) em doentes com a doença de Crohn. A biodisponibilidade de vedolizumab após administração subcutânea de dose única de 108 mg em relação à administração intravenosa de dose única foi de aproximadamente 75%. O tempo mediano para alcançar a concentração sérica máxima ( $t_{\text{máx.}}$ ) foi de 7 dias (intervalo de 3 a 14 dias), e a concentração sérica média máxima ( $C_{\text{máx.}}$ ) foi de 15,4 mcg/ml (DP  $\pm$  3,2).

## Distribuição

A análise farmacocinética da população indica que o volume de distribuição de vedolizumab é de aproximadamente 5 litros. A ligação às proteínas plasmáticas de vedolizumab não foi ainda avaliada. O vedolizumab é um anticorpo monoclonal terapêutico e não se prevê que estabeleça ligação com as proteínas plasmáticas.

O vedolizumab não ultrapassa a barreira hemato-encefálica após a administração intravenosa. Vedolizumab 450 mg administrado por via intravenosa não foi detetado no líquido cefalorraquidiano de indivíduos saudáveis.

## Eliminação

As análises farmacocinéticas da população com base em dados por via intravenosa e subcutânea indicam que a eliminação de vedolizumab é de aproximadamente 0,162 L/dia (por uma via de eliminação linear) e uma semivida no soro é de 26 dias. Desconhece-se qual a via de eliminação exata de vedolizumab. As análises farmacocinéticas da população sugerem que, embora os níveis baixos de albumina, o peso corporal elevado e o tratamento prévio com medicamentos anti-TNF possam aumentar a eliminação do vedolizumab, a magnitude dos seus efeitos não é considerada como sendo clinicamente relevante.

## Linearidade

O vedolizumab apresentou uma farmacocinética linear a concentrações séricas superiores a 1 mcg/ml.

## Populações especiais

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a idade não tem impacto na eliminação do vedolizumab em doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn. Não foram realizados estudos formais para analisar os efeitos do compromisso renal ou hepático na farmacocinética do vedolizumab.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos com vedolizumab a longo prazo em animais para avaliar o seu potencial carcinogénico porque não existem modelos que respondam farmacologicamente a anticorpos monoclonais. Em espécies responsivas em termos farmacológicos (macacos cinomolgos), não foram observadas evidências de hiperplasia celular ou imunomodulação sistémica que poderiam estar associadas a oncogénese em estudos de toxicologia de 13 e 26 semanas. Além disso, não foram observados quaisquer efeitos de vedolizumab na taxa proliferativa ou na citotoxicidade de uma linha celular tumoral humana que expressa a integrina  $\alpha_4\beta_7$  *in vitro*.

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos com vedolizumab em animais. Não é possível retirar qualquer conclusão definitiva sobre os órgãos reprodutores do macho no estudo de toxicidade de dose repetida realizado em macacos cinomolgos. Dada a ausência de ligação do vedolizumab ao tecido reprodutor masculino nos macacos e nos humanos e a fertilidade intacta do macho observada em ratinhos com a integrina  $\beta_7$  inativada, não se prevê que o vedolizumab afete a fertilidade do macho.

A administração de vedolizumab em macacos cinomolgos fêmeas grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em quaisquer evidências de efeitos na teratogenicidade, desenvolvimento pré-natal ou pós-natal em bebés até aos 6 meses de idade. Foram detetados baixos níveis (< 300 mcg/l) de vedolizumab no dia 28 do pós-parto no leite de 3 de 11 macacos cinomolgos fêmeas tratadas com

uma dose de 100 mg/kg de vedolizumab a cada 2 semanas e em nenhum animal que recebeu 10 mg/kg.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Ácido cítrico monohidratado  
Citrato de sódio dihidratado  
L-histidina  
Monocloridrato de L-histidina  
Hidrocloreto de L-arginina  
Polissorbato 80  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

24 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve no frigorífico (2 °C-8 °C). Manter as seringas pré-cheias ou canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.  
Não congelar.

Se necessário, a seringa pré-cheia única ou a caneta pré-cheia pode ser deixada fora do frigorífico protegida da luz, na sua embalagem original, à temperatura ambiente (até 25 °C) durante no máximo 7 dias. Não use a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia se esta for deixada fora do frigorífico por mais de 7 dias.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável numa seringa de 1 ml em vidro Tipo I, com agulha fixa de parede fina de calibre 27 gauge, de 1,27 cm. A seringa tem uma cobertura de borracha para a agulha encaixada num invólucro de plástico e uma tampa em borracha.

A seringa pré-cheia de vedolizumab para via subcutânea é um sistema de administração de medicamento descartável, de dose única, com operação de injeção manual. Cada seringa pré-cheia está equipada com um dispositivo de segurança que se ativa de forma a expor e bloquear uma proteção sobre a agulha depois de a injeção estar concluída.

Embalagens de 1 ou 2 seringas pré-cheias e embalagens múltiplas de 6 (6 embalagens de 1) seringas pré-cheias.

#### Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável numa caneta pré-cheia com uma seringa de 1 ml em vidro Tipo I, com agulha fixa de parede fina de calibre 27 gauge, de 1,27 cm. A seringa tem uma cobertura de borracha para a agulha encaixada num invólucro de plástico e uma tampa em borracha.

A caneta pré-cheia de vedolizumab para via subcutânea é um sistema de administração de medicamento descartável, de dose única, com operação de injeção mecânica. Cada caneta pré-cheia está equipada com uma proteção automática da agulha que se estende e bloqueia a agulha assim que o dispositivo for removido do local da injeção.

Embalagens de 1 ou 2 canetas pré-cheias e embalagens múltiplas de 6 (6 embalagens de 1) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Instruções para administração

Depois de retirar a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia do frigorífico, aguarde 30 minutos antes de injetar, de forma a permitir que a solução atinja a temperatura ambiente.

Não deixe a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia à luz solar direta.

Não congelar. Não usar caso tenha sido congelado.

Inspeccione visualmente a solução em relação a partículas e descoloração antes da administração. A solução deverá ser incolor a amarela. Não use a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com partículas visíveis ou descoloração.

Cada seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/14/923/002: 1 seringa pré-cheia

EU/1/14/923/003: 2 seringas pré-cheias

EU/1/14/923/004 Embalagem múltipla: 6 (6 embalagens de 1) seringas pré-cheias

### Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/14/923/005: 1 caneta pré-cheia

EU/1/14/923/006: 2 canetas pré-cheias

EU/1/14/923/007 Embalagem múltipla: 6 (6 embalagens de 1) canetas pré-cheias

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de maio de 2014

Data da última renovação: 12 de dezembro de 2018

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

AbbVie Bioresearch Centro  
100 Research Drive  
Worcester, MA  
01605-4314  
EUA

Abbvie Biotechnology, Ltd  
Road #2 Km 59.2  
PO Box 2191  
Barceloneta  
Porto Rico 00617

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
NH 03801  
EUA

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.  
9450 Winnetka Avenue North  
Minneapolis  
MN 55445  
EUA

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Takeda Austria GmbH  
St. Peter-Straße 25  
4020 Linz  
Áustria

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.



## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM (300 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de vedolizumab.  
Após a reconstituição, cada ml de solução contém 60 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, L-histidina, monoclóridato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (300 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
vedolizumab

Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

300 mg

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM (COM BLUE BOX) – SERINGA PRÉ-CHEIA (108 mg)  
(EXCLUINDO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclórato de L-histidina, hidróclóreto de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
1 seringa pré-cheia  
2 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea  
Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/002

EU/1/14/923/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX) – (108 mg)  
(6x1 SERINGAS PRÉ-CHEIAS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclóridato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

Embalagem múltipla: 6 (6 embalagens de 1) seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/004 (6x1 seringas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX) – SERINGAS PRÉ-CHEIAS (108 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclórato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.  
1 seringa pré-cheia

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/004 (6x1 seringas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**TAMPA (SERINGA PRÉ-CHEIA) (108 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
vedolizumab

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Apenas para utilização única.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA (108 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Entyvio 108 mg injeção  
vedolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,68 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM (COM BLUE BOX) – CANETA PRÉ-CHEIA (108 mg)  
(EXCLUINDO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclórato de L-histidina, hidróclóreto de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
1 caneta pré-cheia  
2 canetas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/005

EU/1/14/923/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX) – (108 mg)  
(6x1 CANETAS PRÉ-CHEIAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclórato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

Embalagem múltipla: 6 (6 embalagens de 1) canetas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/007 (6x1 canetas pré-cheias)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
EMBALAGEM PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX) – CANETA  
PRÉ-CHEIA (108 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
vedolizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclórato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 caneta pré-cheia

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/923/007 (6x1 caneta pré-cheia)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Entyvio 108 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**TAMPA (CANETA PRÉ-CHEIA) (108 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Entyvio 108 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
vedolizumab

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Apenas para utilização única.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA (108 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Entyvio 108 mg injeção  
vedolizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,68 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão Vedolizumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Entyvio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Entyvio
3. De que forma lhe será administrado o Entyvio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Entyvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Entyvio e para que é utilizado**

##### **O que é Entyvio**

Entyvio contém a substância ativa vedolizumab. Vedolizumab pertence a um grupo de medicamentos biológicos designado por anticorpos monoclonais (MAbs).

##### **Como funciona Entyvio**

Entyvio funciona ao bloquear uma proteína à superfície dos glóbulos brancos que causa a inflamação na colite ulcerosa, na doença de Crohn e na pouchite. Isto reduz a inflamação.

##### **Para que é utilizado Entyvio**

Entyvio é utilizado para tratar os sinais e sintomas em adultos de:

- colite ulcerosa ativa moderada a grave
- doença de Crohn ativa moderada a grave
- pouchite crónica ativa moderada a grave.

##### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença que provoca inflamação do intestino grosso. Se tiver colite ulcerosa, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

##### Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença que provoca inflamação do sistema digestivo. Se tiver doença de Crohn, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

##### Pouchite

A pouchite é uma doença que provoca inflamação no revestimento da bolsa, que foi criada durante a cirurgia para tratamento da colite ulcerosa. Se tiver pouchite, ser-lhe-ão administrados, em primeiro lugar, antibióticos. Se não responder bem aos antibióticos, o seu médico poderá prescrever-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.



## 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Entyvio

### Não utilize Entyvio

- se tem alergia ao vedolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave ativa – como TB (tuberculose), septicemia, diarreia e vómitos graves (gastroenterite), infeção do sistema nervoso.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Entyvio.

**Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** na primeira vez que lhe for administrado este medicamento, durante o tratamento e entre doses:

- se tiver visão desfocada, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou numa perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, sensação diminuída ou perda de sensação, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma **condição cerebral grave e potencialmente fatal** designada por leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- se tiver uma **infeção**, ou suspeitar ter uma infeção - os sinais incluem arrepios, calafrios, tosse persistente ou febre alta. Algumas infeções podem agravar-se e ser potencialmente fatais se não forem tratadas.
- se tiver sinais de **uma reação alérgica ou qualquer outra reação à perfusão** como, por exemplo, pieira, dificuldade em respirar, urticária, inchaço ou tonturas. Estes podem ocorrer durante ou após a perfusão. Para obter informações mais pormenorizadas, consulte o parágrafo sobre reações alérgicas e à perfusão na secção 4.
- se vai receber qualquer **vacinação** ou tiver sido vacinado recentemente. Entyvio pode afetar a forma como responde a uma vacinação.
- se tiver cancro, informe o seu médico. O seu médico decidirá se pode continuar a tomar Entyvio.
- se não se sentir melhor, uma vez que vedolizumab pode demorar até 14 semanas a atuar em alguns doentes com doença de Crohn muito ativa.

### Crianças e adolescentes

Entyvio não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) devido à inexistência de informações sobre a utilização deste medicamento nesta faixa etária.

### Outros medicamentos e Entyvio

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Entyvio não deve ser administrado com outros medicamentos biológicos que suprimam o sistema imunitário, uma vez que o efeito não é conhecido.

Informe o seu médico se tiver tomado anteriormente:

- natalizumab (um medicamento para a esclerose múltipla)
- rituximab (um medicamento para determinados tipos de cancro e artrite reumatoide).

O seu médico irá decidir se pode tomar Entyvio.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Os efeitos de Entyvio em mulheres grávidas não são conhecidos. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez. Você e o seu médico deverão decidir se o benefício ultrapassa claramente o potencial risco para si e para o seu bebé.

Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar uma gravidez durante a utilização de Entyvio. Deverá utilizar contraceção adequada durante o tratamento e durante pelo menos 4,5 meses após o último tratamento.

#### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. Entyvio passa para o leite materno. Não existe informação suficiente sobre qual o efeito que poderá ter no seu bebé e na produção de leite materno. Deverá ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Entyvio tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento exerce um efeito mínimo na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou ferramentas. Um pequeno número de doentes sentiu tonturas após a administração de Entyvio. Se sentir tonturas, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como lhe será administrado Entyvio**

### **Qual a quantidade de Entyvio que irá receber**

O tratamento com Entyvio é o mesmo para a colite ulcerosa, doença de Crohn e pouchite.

A dose recomendada é 300 mg de Entyvio administrada da seguinte forma (ver Tabela abaixo):

| Número de tratamentos (perfusão) | Duração do tratamento (perfusão) |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Tratamento 1                     | 0 semanas                        |
| Tratamento 2                     | 2 semanas após o Tratamento 1    |
| Tratamento 3                     | 6 semanas após o Tratamento 1    |
| Tratamentos adicionais           | A cada 8 semanas                 |

O seu médico poderá decidir alterar este programa de tratamento dependendo de quão bem Entyvio se adequa ao seu caso.

- A perfusão deverá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro, por meio de um sistema gota-a-gota numa das veias do braço (perfusão intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- Nas primeiras 2 perfusões, o seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo de perto durante a perfusão e durante aproximadamente 2 horas após a sua conclusão. Em todas as perfusões subsequentes (após as primeiras 2), será monitorizado durante a perfusão e durante aproximadamente 1 hora após a sua conclusão.

### **Caso se tenha esquecido ou tenha falhado uma perfusão de Entyvio**

Se se esquecer ou faltar a uma consulta para lhe ser administrada a perfusão, agende uma outra consulta o mais rápido possível.

### **Se parar de utilizar Entyvio**

Não pare de utilizar Entyvio sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis graves**

Informe **imediatamente** o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos:

- reações alérgicas (podem afetar até 1 em 100 pessoas) – os sinais podem incluir: pieira ou dificuldade em respirar, urticária, prurido (comichão) na pele, inchaço, sensação de doença, dor no local de perfusão, vermelhidão da pele e
- infeções (podem afetar até 1 em 10 pessoas) – os sinais podem incluir: arrepios ou calafrios, febre alta ou erupção na pele

##### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico **assim que possível** se detetar algum dos seguintes efeitos:

##### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- constipação
- dor nas articulações
- dores de cabeça

##### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- pneumonia
- infeção no intestino grosso devido a bactéria *Clostridium difficile*
- febre
- infeção torácica (no peito)
- cansaço
- tosse
- gripe
- dor lombar (nas costas)
- dor de garganta
- infeção dos seios paranasais
- prurido
- erupção cutânea (na pele) e vermelhidão
- dor nos membros
- câibras musculares
- fraqueza muscular
- infeção da garganta
- gripe gástrica
- infeção anal
- dores anais
- fezes duras
- estômago inchado
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- tensão arterial alta
- sensação de picada ou formigueiro
- ardor no coração
- hemorroidas
- nariz entupido
- eczema
- suores noturnos
- acne (borbulhas)
- sangramento retal

- desconforto no peito
- zona (herpes zóster)

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- vermelhidão e sensibilidade do folículo capilar
- infecção por levedura da boca e da garganta
- infecção vaginal
- visão turva (perda de nitidez da visão)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- reação alérgica súbita e grave que poderá levar a dificuldades respiratórias, inchaço, batimento cardíaco acelerado, suores, queda da pressão arterial, atordoamento, perda de consciência e colapso (reação anafilática e choque anafilático)

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- doença pulmonar que provoca falta de ar (doença pulmonar intersticial)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Entyvio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Entyvio é administrado por um médico ou enfermeiro e os doentes não devem conservar nem manusear o Entyvio.

O Entyvio destina-se a uma única utilização.

**Frasco para injetáveis antes da abertura:** Conserve no frigorífico (2 °C-8 °C). Mantenha o frasco para injetáveis dentro da embalagem original para proteger da luz.

**Soluções reconstituída e diluída:** Utilize de imediato. Se isto não for possível, a solução reconstituída no frasco para injetáveis pode ser conservada durante até 8 horas a 2 °C-8 °C. A solução diluída na solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser conservada até 12 horas a uma temperatura ambiente nunca superior a 25 °C ou até 24 horas num frigorífico (2 °C-8 °C), ou até 12 horas a uma temperatura ambiente e num frigorífico (2 °C-8 °C) até um total combinado de 24 horas. O período de 24 horas pode incluir até 8 horas a 2 °C-8 °C para a solução reconstituída no frasco para injetáveis e até 12 horas a 20 °C-25 °C para a solução diluída no saco de perfusão, mas o saco de perfusão deverá ser guardado no frigorífico (2 °C-8 °C) durante o período restante das 24 horas. Qualquer período em que a solução reconstituída foi mantida no frasco para injetáveis deverá ser subtraído ao período em que a solução pode ser mantida no saco de perfusão.

Não congele.

Não utilize este medicamento se verificar a existência de partículas no líquido ou descoloração (a solução deverá ser transparente ou opalescente, incolor a amarelo claro) antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Entyvio**

- A **substância ativa** é o vedolizumab. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de vedolizumab.
- Os **outros componentes** são L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, sacarose e polissorbato 80.

### **Qual o aspeto de Entyvio e conteúdo da embalagem**

- Entyvio é um pó branco a esbranquiçado para concentrado para solução para perfusão fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e uma tampa de plástico.
- Cada embalagem de Entyvio consiste num frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

### **Fabricante**

Takeda Austria GmbH  
St. Peter-Straße 25  
A-4020 Linz  
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel.: +356 2141 9070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel.: +49 (0) 800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel.: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel.: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel.: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd.  
Tel.: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími.: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A  
Tel.: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel.: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel.: +351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel.: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel.: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Este folheto informativo está disponível em formatos adequados para os doentes invisuais ou com dificuldades de visão, podendo ser solicitado junto do respetivo representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Instruções para reconstituição e perfusão

1. Utilize uma técnica asséptica aquando da preparação da solução de Entyvio para perfusão intravenosa.
2. Remova a tampa tipo flip-off do frasco para injetáveis e limpe com uma compressa com álcool. Reconstitua o vedolizumab com 4,8 ml de água esterilizada para injetáveis à temperatura ambiente (20 °C-25 °C), utilizando uma seringa de calibre 21-25.
3. Insira a agulha no frasco para injetáveis pelo centro da rolha e direcione o fluxo de líquido para a parede do frasco para injetáveis para evitar o excesso de espuma.
4. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante, pelo menos, 15 segundos. Não agite vigorosamente ou inverta.
5. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante, no máximo, 20 minutos à temperatura ambiente (20 °C-25 °C), para permitir a reconstituição e para que a espuma presente possa assentar; o frasco para injetáveis pode ser agitado e inspecionado quanto à dissolução durante este período. Se não estiver totalmente dissolvido após 20 minutos, aguarde mais 10 minutos.
6. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração antes da diluição. A solução deve ser transparente ou opalescente, incolor a amarelo-claro e sem quaisquer partículas visíveis. Uma solução reconstituída com uma cor incomum ou com partículas não deve ser administrada.
7. Depois de dissolvida, inverta suavemente o frasco para injetáveis 3 vezes.
8. Remova imediatamente 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído utilizando uma seringa de calibre 21-25.
9. Adicione 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído a 250 ml de solução para injeção esterilizada de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e misture suavemente o saco de perfusão (não necessitam de ser removidos 5 ml de solução para injeção de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão antes de adicionar o Entyvio). Não adicione outros medicamentos à solução de perfusão preparada ou ao conjunto de perfusão intravenosa. Administre a solução de perfusão durante 30 minutos.

Uma vez reconstituída, a solução de perfusão deve ser utilizada o mais rápido possível.

|                                                                               | Condições de armazenamento |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
|                                                                               | Frigorífico 2 °C-8 °C      | 20 °C-25 °C             |
| Solução reconstituída no frasco para injetáveis                               | 8 horas                    | Não manter <sup>1</sup> |
| Solução diluída em solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) | 24 horas <sup>2,3</sup>    | 12 horas <sup>2</sup>   |

<sup>1</sup> São permitidos até 30 minutos para reconstituição

<sup>2</sup> Este período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída na solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e que é mantida apenas no saco de perfusão. Qualquer período em que a solução reconstituída foi mantida no frasco para injetáveis deverá ser subtraído ao período em que a solução pode ser mantida no saco de perfusão.

<sup>3</sup> Este período pode incluir até 12 horas a 20 °C-25 °C.



Não congele. Não conserve qualquer porção não utilizada da solução reconstituída ou solução de perfusão para reutilização.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Entyvio 108 mg solução injetável em seringa pré-cheia vedolizumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Entyvio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Entyvio
3. Como utilizar Entyvio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Entyvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Entyvio e para que é utilizado**

##### **O que é Entyvio**

Entyvio contém a substância ativa vedolizumab. Vedolizumab pertence a um grupo de medicamentos biológicos designado por anticorpos monoclonais (MAbs).

##### **Como funciona Entyvio**

O Entyvio funciona ao bloquear uma proteína à superfície dos glóbulos brancos que causa a inflamação na colite ulcerosa e na doença de Crohn. Isto reduz a inflamação.

##### **Para que é utilizado Entyvio**

Entyvio é utilizado para tratar os sinais e sintomas em adultos de:

- colite ulcerosa ativa moderada a grave
- doença de Crohn ativa moderada a grave.

##### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença que provoca inflamação do intestino grosso. Se tiver colite ulcerosa, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

##### Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença que provoca inflamação do sistema digestivo. Se tiver doença de Crohn, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Entyvio

### Não utilize Entyvio

- se tem alergia ao vedolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave ativa – como TB (tuberculose), septicemia, diarreia e vômitos graves (gastroenterite), infeção do sistema nervoso.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Entyvio.

**Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro** na primeira vez que utilizar este medicamento, durante o tratamento e entre doses:

- se tiver visão desfocada, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou numa perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, sensação diminuída ou perda de sensação, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma **condição cerebral grave e potencialmente fatal** designada por leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- se tiver uma **infeção**, ou suspeitar ter uma infeção – os sinais incluem arrepios, calafrios, tosse persistente ou febre alta. Algumas infeções podem agravar-se e ser potencialmente fatais se não forem tratadas.
- se tiver sinais de **uma reação alérgica** como, por exemplo, pieira, dificuldade em respirar, urticária, inchaço ou tonturas. Para obter informações mais pormenorizadas, consulte o parágrafo sobre reações alérgicas na secção 4.
- se vai receber qualquer **vacinação** ou tiver sido vacinado recentemente. Entyvio pode afetar a forma como responde a uma vacinação.
- se tiver cancro, informe o seu médico. O seu médico decidirá se pode continuar a tomar Entyvio.
- se não se sentir melhor, uma vez que vedolizumab pode demorar até 14 semanas a atuar em alguns doentes com doença de Crohn muito ativa.

### Crianças e adolescentes

Entyvio não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) devido à inexistência de informações sobre a utilização deste medicamento nesta faixa etária.

### Outros medicamentos e Entyvio

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Entyvio não deve ser administrado com outros medicamentos biológicos que suprimam o sistema imunitário, uma vez que o efeito não é conhecido.

Informe o seu médico se tiver tomado anteriormente:

- natalizumab (um medicamento utilizado para tratar a esclerose múltipla) ou
- rituximab (um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de cancro e artrite reumatoide).

O seu médico decidirá se pode tomar Entyvio.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Os efeitos de Entyvio em mulheres grávidas não são conhecidos. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez. Você e o seu médico deverão decidir se o benefício ultrapassa claramente o potencial risco para si e para o seu bebé.

Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar uma gravidez durante a utilização de Entyvio. Deverá utilizar contraceção adequada durante o tratamento e durante pelo menos 4,5 meses após o último tratamento.

#### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. Entyvio passa para o leite materno. Não existe informação suficiente sobre qual o efeito que poderá ter no seu bebé e na produção de leite materno. Deverá ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Entyvio tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento exerce um efeito mínimo na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou ferramentas. Um pequeno número de doentes sentiu tonturas após a administração de Entyvio. Se sentir tonturas, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Entyvio 108 mg solução injetável contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Entyvio**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Você ou o seu prestador de cuidados receberá instruções sobre como usar Entyvio para administração por injeções sob a pele (injeções subcutâneas).

### **Qual a quantidade de Entyvio que irá receber**

O tratamento com Entyvio é o mesmo para a colite ulcerosa e para a doença de Crohn.

A dose recomendada é 108 mg de Entyvio administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 2 semanas.

- No início do tratamento, o médico dar-lhe-á doses iniciais de Entyvio gota-a-gota na veia do braço (perfusão intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- Depois de pelo menos 2 perfusões intravenosas, pode começar a receber Entyvio por injeção subcutânea. A primeira injeção subcutânea é administrada aquando da próxima perfusão intravenosa programada e depois a cada 2 semanas.

### **Injetar Entyvio**

As injeções subcutâneas podem ser administradas por si ou por um prestador de cuidados, depois de receberem instruções sobre como o fazer. São fornecidas instruções no final deste folheto.

### **Caso se tenha esquecido de tomar ou tenha falhado uma injeção de Entyvio**

Caso se esqueça ou falhe uma dose, injete a dose seguinte tão brevemente quanto possível e depois a cada 2 semanas.

## **Se parar de utilizar Entyvio**

Não pare de utilizar Entyvio sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

Informe **imediatamente** o seu médico caso observe qualquer um dos seguintes;

- reações alérgicas (podem afetar até 1 em 100 pessoas) - os sinais podem incluir: pieira ou dificuldade em respirar, urticária, prurido (comichão) na pele, inchaço, sensação de doença, vermelhidão da pele
- infecções (podem afetar até 1 em 10 pessoas) – os sinais podem incluir; arrepios ou calafrios, febre alta ou erupção na pele

### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico **assim que possível** se detetar algum dos seguintes efeitos:

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- constipação
- dor nas articulações
- dores de cabeça

### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- pneumonia
- infecção do intestino grosso devido a bactéria *Clostridium difficile*
- febre
- infecção torácica (no peito)
- cansaço
- tosse
- gripe
- dor lombar (nas costas)
- dor de garganta
- infecção dos seios paranasais
- prurido
- erupção cutânea (na pele) e vermelhidão
- dor nos membros
- câibras musculares
- fraqueza muscular
- infecção da garganta
- gripe gástrica
- infecção anal
- dores anais
- fezes duras
- estômago inchado
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- tensão arterial alta
- sensação de picada ou formigueiro
- ardor no coração
- hemorroidas

- nariz entupido
- eczema
- suores noturnos
- acne (borbulhas)
- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão)
- zona (herpes zóster)

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- vermelhidão e sensibilidade do folículo capilar
- infecção por levedura da boca e da garganta
- infecção vaginal
- visão turva (perda de nitidez da visão)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- reação alérgica súbita e grave que poderá levar a dificuldades respiratórias, inchaço, batimento cardíaco acelerado, suores, queda da pressão arterial, atordoamento, perda de consciência e colapso (reação anafilática e choque anafilático)

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- doença pulmonar que provoca falta de ar (doença pulmonar intersticial)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Entyvio

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O Entyvio destina-se a uma única utilização.
- Conserve no frigorífico (2 °C-8 °C). Mantenha a(s) seringa(s) pré-cheia(s) dentro da embalagem original para proteger da luz. Se necessário, uma seringa pré-cheia pode ser deixada fora do frigorífico protegida da luz à temperatura ambiente (até 25 °C) durante no máximo 7 dias. Não use a seringa pré-cheia se esta for deixada fora do frigorífico por mais de 7 dias.
- Não congelar. Não deixar à luz solar direta.
- Não utilize este medicamento se verificar a existência de partículas no líquido ou descoloração (deve ser incolor a amarelo) antes da administração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Entyvio

- A **substância ativa** é o vedolizumab. Cada seringa pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.
- Os **outros componentes** são ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclóridrato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Entyvio e conteúdo da embalagem

- Entyvio é uma solução incolor a amarela para injeção fornecida numa seringa pré-cheia de vidro com um dispositivo de segurança da agulha que se ativa de forma a expor e bloquear uma proteção sobre a agulha depois de a injeção ser concluída. A seringa tem uma cobertura de borracha para a agulha encaixada num invólucro de plástico e tampa de borracha.
- Entyvio está disponível numa embalagem contendo 1 ou 2 seringas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (6x1) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

### Fabricante

Takeda Austria GmbH  
St. Peter-Straße 25  
A-4020 Linz  
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel.: +356 2141 9070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel.: +49 (0) 800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel.: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel.: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel.: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd.  
Tel.: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A  
Tel.: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel.: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf.: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel.: +351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel.: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel.: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh./Tel.: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com



**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Este folheto informativo está disponível em formatos adequados para os doentes invisuais ou com dificuldades de visão, podendo ser solicitado junto do respetivo representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

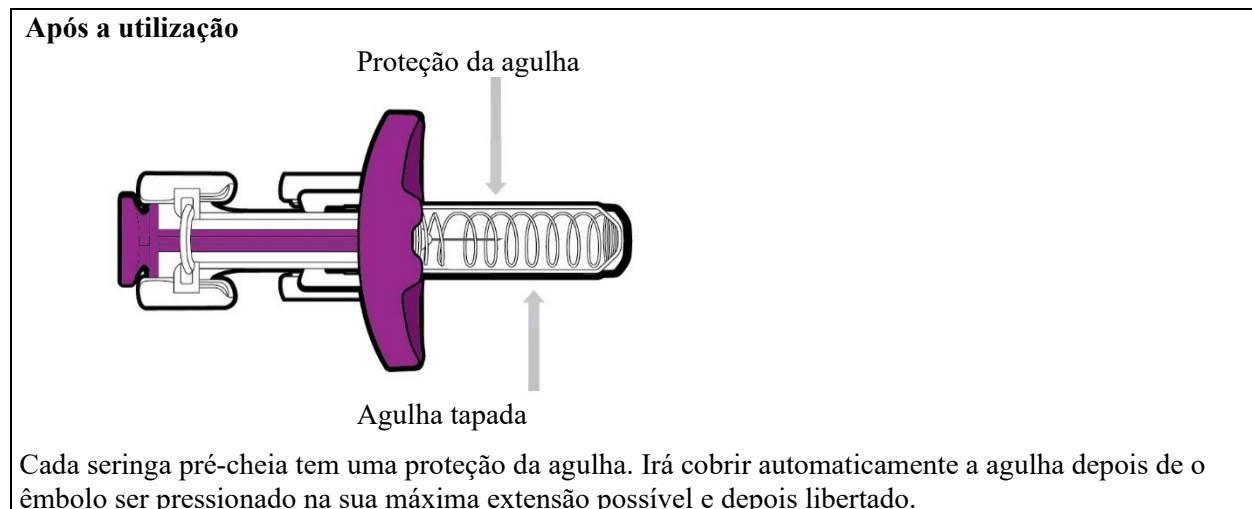
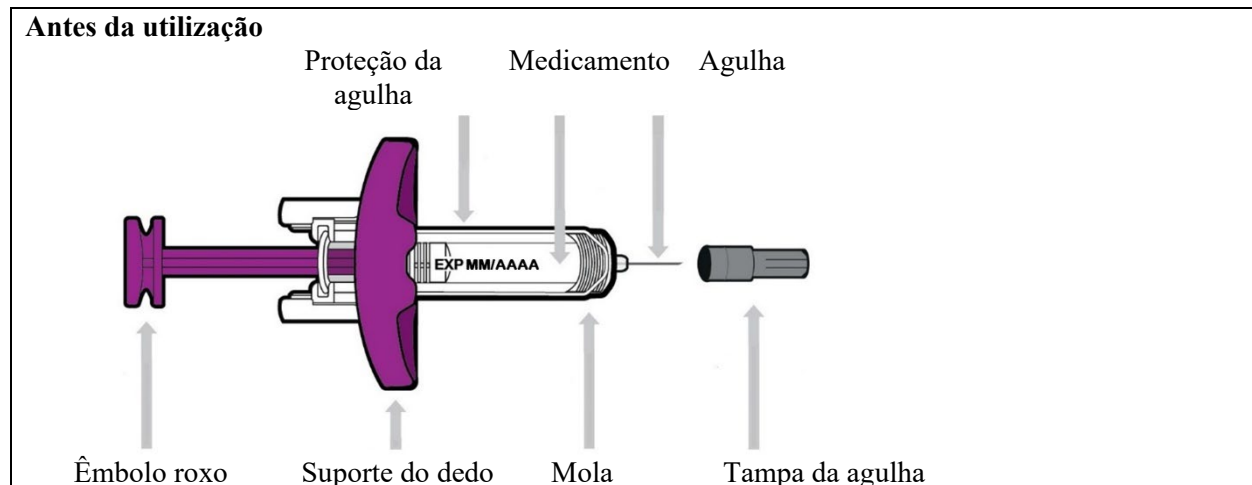
### **Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Instruções de utilização:

Leia e siga estas instruções antes de injetar. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico irá mostrar-lhe como usar a seringa pré-cheia de Entyvio antes de a usar pela primeira vez.

### A sua seringa pré-cheia de dose única Entyvio



#### 1) Coloque o que necessita para a injeção numa superfície limpa e plana

- Retire a embalagem com a seringa pré-cheia do frigorífico.
  - Se estiver a abrir a embalagem pela primeira vez, certifique-se de que a embalagem está devidamente selada. **Não** use a(s) seringa(s) pré-cheia(s) se qualquer um dos selos da embalagem estiver rasgado ou em falta.
  - Verifique a data de validade (EXP) na embalagem. **Não** use se a data de validade na embalagem tiver sido ultrapassada.
  - Retire uma seringa pré-cheia da embalagem. Mantenha as restantes seringas pré-cheias na embalagem no frigorífico.
- Aguarde **30 minutos** para permitir que a seringa pré-cheia fique à temperatura ambiente.
  - Não** aqueça a seringa pré-cheia de qualquer outra forma.
  - Não** deixe que fique à luz solar direta.

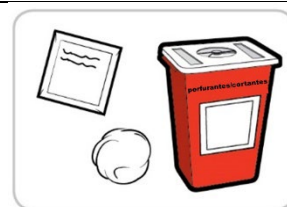
Aguarde 30 minutos.



- **Não** retire a seringa pré-cheia do respetivo suporte até estar preparado para injetar.

▪ Irá também precisar de:

- Compressa com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Recipiente para descartar objetos perfurantes/cortantes

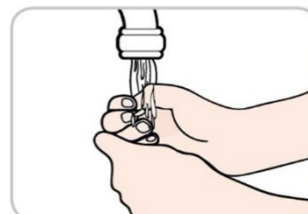


## 2) Abra e verifique a seringa pré-cheia

▪ Lave as mãos

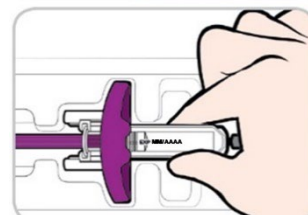
▪ Retire o papel do suporte e a seringa pré-cheia pelo corpo.

- **Não** toque nem levante pelo êmbolo roxo.
- **Não** retire a tampa da agulha até estar preparado(a) para injetar.



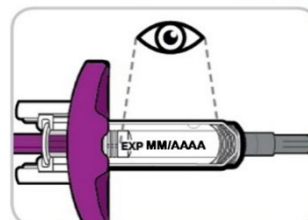
▪ Inspeccione a seringa pré-cheia em relação a danos.

- **Não** use a seringa pré-cheia se qualquer parte da mesma estiver danificada.



▪ Verifique a data de validade na seringa pré-cheia.

- **Não** use se a data de validade na seringa pré-cheia tiver sido ultrapassada.



▪ Verifique o medicamento. Deverá ser incolor a amarelo.

- **Não** use a seringa pré-cheia se o medicamento estiver turvo ou tiver partículas.

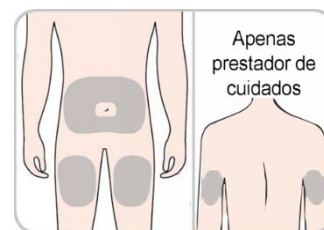
▪ Poderá ver bolhas de ar na seringa. Isto é normal.

- **Não** tente remover bolhas de ar da seringa pré-cheia.
- **Não** agitar

## 3) Prepare o local da injeção

▪ **Escolha um local para a injeção** na pele em 1 das seguintes zonas.

- Frente das coxas, ou
- Zona da barriga (abdómen) exceto na zona 5 cm à volta do umbigo, ou
- Parte de trás do antebraço (apenas quando é um prestador de cuidados a administrar a injeção).

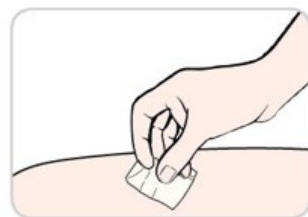


▪ Use um novo local de injeção ou uma zona diferente no mesmo local de injeção para cada injeção.

- **Não** injete em marcas, cicatrizes, hematomas ou pele que esteja sensível, dura, vermelha ou lesionada.

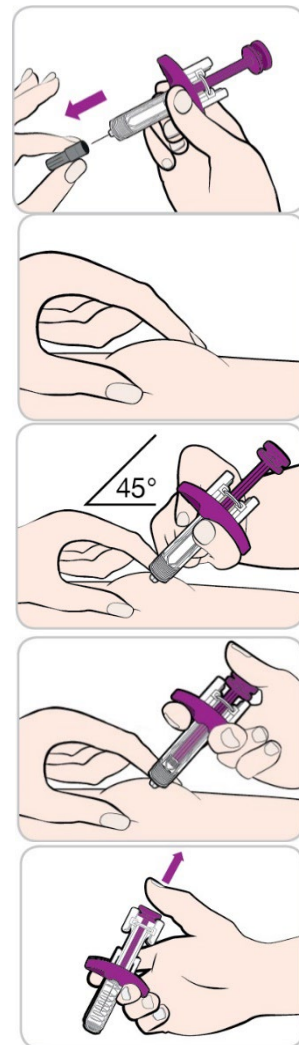
▪ Limpe o local escolhido com uma compressa com álcool. Deixe que a pele seque.

- **Não** toque nesta área novamente antes de injetar.



#### 4) Injetar Entyvio

- Puxe a tampa da agulha a direito.
  - **Não** toque ou recue o êmbolo roxo.
  - Pode ver uma gota de líquido na extremidade da agulha. Isto é normal.
  - **Não** toque nem volte a tapar a agulha.
  - **Não** use uma seringa pré-cheia que tenha caído.
  - **Não** use uma seringa pré-cheia com uma agulha dobrada ou partida.
- Descarte a tampa.
- Segure a seringa pré-cheia com 1 mão e belisque a pele à volta do local da injeção com a outra mão.
  - Mantenha a pele beliscada até terminar a injeção.
- Introduza a agulha num ângulo de cerca de **45 graus** na pele beliscada.
- **Pressione o êmbolo no máximo da extensão** para injetar todo o medicamento.
  - Mantenha a pressão no êmbolo e retire a agulha da pele.
- **Retire o polegar do êmbolo** para permitir que a proteção da agulha tape a agulha.
- Poderá ver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se tal acontecer, pressione uma bola de algodão ou gaze contra a pele.



#### 5) Elimine material usado

- Coloque a seringa pré-cheia usada num recipiente resistente a perfurações, como um recipiente para objetos cortantes, imediatamente após a utilização.
  - Elimine o seu recipiente para objetos cortantes de acordo com as suas orientações locais.
- O material restante pode ser eliminado no seu lixo doméstico.



## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Entyvio 108 mg solução para injetável em caneta pré-cheia vedolizumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Entyvio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Entyvio
3. Como utilizar o Entyvio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Entyvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Entyvio e para que é utilizado**

##### **O que é Entyvio**

Entyvio contém a substância ativa vedolizumab. Vedolizumab pertence a um grupo de medicamentos biológicos designado por anticorpos monoclonais (MAbs).

##### **Como funciona Entyvio**

Vedolizumab bloqueia uma proteína à superfície dos glóbulos brancos que causa a inflamação na colite ulcerosa e na doença de Crohn, reduzindo assim a inflamação.

##### **Para que é utilizado Entyvio**

Entyvio é utilizado para tratar os sinais e sintomas em adultos de:

- colite ulcerosa ativa moderada a grave
- doença de Crohn ativa moderada a grave.

##### Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença que provoca inflamação do intestino grosso. Se tiver colite ulcerosa, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

##### Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença que provoca inflamação do sistema. Se tiver doença de Crohn, ser-lhe-ão administrados inicialmente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou não conseguir tolerar estes medicamentos, o seu médico irá administrar-lhe Entyvio para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Entyvio

### Não utilize Entyvio

- se tem alergia ao vedolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave ativa, como TB (tuberculose), septicemia, diarreia e vómitos graves (gastroenterite), infeção do sistema nervoso.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Entyvio.

**Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro** na primeira vez que utilizar este medicamento, durante o tratamento e entre doses:

- se tiver visão desfocada, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou numa perna, alteração na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, sensação diminuída ou perda de sensação, perda de memória ou confusão. Estes podem ser sintomas de uma **condição cerebral grave e potencialmente fatal** designada por leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).
- se tiver uma **infeção**, ou suspeitar ter uma infeção – os sinais incluem arrepios, calafrios, tosse persistente ou febre alta. Algumas infeções podem agravar-se e ser potencialmente fatais se não forem tratadas.
- se tiver sinais de **uma reação alérgica** como, por exemplo, pieira, dificuldade em respirar, urticária, inchaço ou tonturas. Para obter informações mais pormenorizadas, consulte o parágrafo sobre reações à perfusão na secção 4.
- se vai receber qualquer **vacinação** ou tiver sido vacinado recentemente. Entyvio pode afetar a forma como responde a uma vacinação.
- se tiver cancro, informe o seu médico. O seu médico decidirá se pode continuar a tomar Entyvio.
- se não se sentir melhor, uma vez que vedolizumab pode demorar até 14 semanas a atuar em alguns doentes com doença de Crohn muito ativa.

### Crianças e adolescentes

Entyvio não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) devido à inexistência de informações sobre a utilização deste medicamento nesta faixa etária.

### Outros medicamentos e Entyvio

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- Entyvio não deve ser administrado com outros medicamentos biológicos que suprimam o sistema imunitário, uma vez que o efeito não é conhecido.

Informe o seu médico se tiver tomado anteriormente:

- natalizumab (um medicamento para tratar a esclerose múltipla) ou
- rituximab (um medicamento para tratar determinados tipos de cancro e artrite reumatoide).

O seu médico decidirá se pode tomar Entyvio.

### Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### Gravidez

Os efeitos de Entyvio em mulheres grávidas não são conhecidos. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez. Você e o seu médico deverão decidir se o benefício ultrapassa claramente o potencial risco para si e para o seu bebê.

Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar uma gravidez durante a utilização de Entyvio. Deverá utilizar contraceção adequada durante o tratamento e durante pelo menos 4,5 meses após o último tratamento.

### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. Entyvio passa para o leite materno. Não existe informação suficiente sobre qual o efeito que poderá ter no seu bebê e na produção de leite materno. Deverá ser tomada uma decisão sobre a interrupção da amamentação ou a interrupção da terapêutica com Entyvio tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento exerce um efeito mínimo na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou ferramentas. Um pequeno número de doentes sentiu tonturas após a administração de Entyvio. Se sentir tonturas, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Entyvio 108 mg solução injetável contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Entyvio**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Você ou o seu prestador de cuidados receberá instruções sobre como usar Entyvio para administração por injeções sob a pele (injeções subcutâneas).

### **Qual a quantidade de Entyvio que irá receber**

O tratamento com Entyvio é o mesmo para a colite ulcerosa e para a doença de Crohn.

A dose recomendada é 108 mg de Entyvio administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 2 semanas.

- No início do tratamento, o médico dar-lhe-á doses iniciais de Entyvio gota-a-gota na veia do braço (perfusão intravenosa) durante cerca de 30 minutos.
- Depois de pelo menos 2 perfusões intravenosas, pode começar a receber Entyvio por injeção subcutânea. A primeira injeção subcutânea é administrada aquando da próxima perfusão intravenosa programada e depois a cada 2 semanas.

### **Injetar Entyvio**

As injeções subcutâneas podem ser administradas por si ou por um prestador de cuidados, depois de receberem instruções sobre como o fazer. São fornecidas instruções no final deste folheto.

### **Caso se tenha esquecido de tomar ou tenha falhado uma injeção de Entyvio**

Se se esquecer ou faltar uma dose, injete a dose seguinte assim que possível e depois a cada 2 semanas.

## **Se parar de utilizar Entyvio**

Não pare de utilizar Entyvio sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

Informe imediatamente o seu médico caso observe qualquer um dos seguintes;

- reações alérgicas (podem afetar até 1 em 100 pessoas) - os sinais podem incluir: pieira ou dificuldade em respirar, urticária, prurido (comichão) na pele, inchaço, sensação de doença, vermelhidão da pele e
- infecções (podem afetar até 1 em 10 pessoas) – os sinais podem incluir: arrepios ou calafrios, febre alta ou erupção na pele

### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico **assim que possível** se detetar algum dos seguintes efeitos:

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- constipação
- dor nas articulações
- dores de cabeça

### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- pneumonia
- infecção do intestino grosso devido a bactéria *Clostridium difficile*
- febre
- infecção torácica (no peito)
- cansaço
- tosse
- gripe
- dor lombar (nas costas)
- dor de garganta
- infecção dos seios paranasais
- prurido
- erupção cutânea (na pele) e vermelhidão
- dor nos membros
- câibras musculares
- fraqueza muscular
- infecção da garganta
- gripe gástrica
- infecção anal
- dores anais
- fezes duras
- estômago inchado
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- tensão arterial alta
- sensação de picada ou formigueiro
- ardor no coração
- hemorroidas



- nariz entupido
- eczema
- suores noturnos
- acne (borbulhas)
- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão)
- zona (herpes zóster)

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- vermelhidão e sensibilidade do folículo capilar
- infecção por levedura da boca e da garganta
- infecção vaginal
- visão turva (perda de nitidez da visão)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- reação alérgica súbita e grave que poderá levar a dificuldades respiratórias, inchaço, batimento cardíaco acelerado, suores, queda da pressão arterial, atordoamento, perda de consciência e colapso (reação anafilática e choque anafilático)

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- doença pulmonar que provoca falta de ar (doença pulmonar intersticial)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Entyvio

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O Entyvio destina-se a uma única utilização.
- Conserve no frigorífico (2 °C-8 °C). Mantenha a(s) caneta(s) pré-cheia(s) dentro da embalagem original para proteger da luz. Se necessário, uma caneta pré-cheia pode ser deixada fora do frigorífico protegida da luz à temperatura ambiente (até 25 °C) durante no máximo 7 dias. Não use a caneta pré-cheia se esta for deixada fora do frigorífico por mais de 7 dias.
- Não congelar. Não deixar à luz solar direta.
- Não utilize este medicamento se verificar a existência de partículas no líquido ou descoloração (deve ser incolor a amarelo) antes da administração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Entyvio

- A **substância ativa** é o vedolizumab. Cada caneta pré-cheia contém 108 mg de vedolizumab.
- Os **outros componentes** são ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio dihidratado, L-histidina, monoclóridato de L-histidina, hidrócloro de L-arginina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Entyvio e conteúdo da embalagem**

- Entyvio é uma solução incolor a amarela para injeção fornecida numa caneta pré-cheia de vidro equipada com uma proteção automática da agulha que se estende e bloqueia a agulha assim que o dispositivo for removido do local da injeção.
- Entyvio está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 canetas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (6x1) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

### **Fabricante**

Takeda Austria GmbH  
St. Peter-Straße 25  
A-4020 Linz  
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel.: +356 2141 9070  
safety@drugsalesltd.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel.: +49 (0) 800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel.: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel.: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel.: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel.: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd.  
Tel.: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A  
Tel.: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel.: +351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel.: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel.: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh./Tel.: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel.: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel.: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Este folheto informativo está disponível em formatos adequados para os doentes invisuais ou com dificuldades de visão, podendo ser solicitado junto do respetivo representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### Rastreabilidade

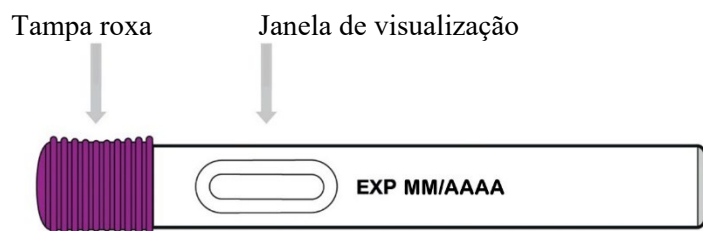
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Instruções de utilização:

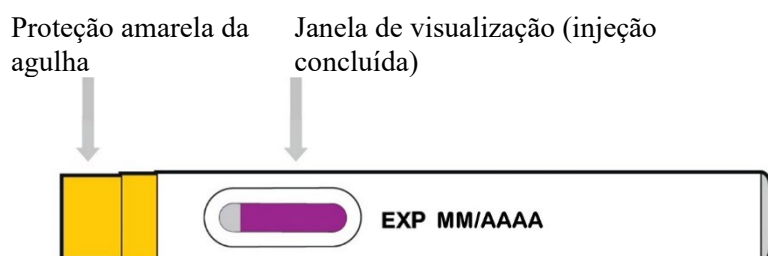
Leia e siga estas instruções antes de injetar. O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico irá mostrar-lhe como usar a caneta pré-cheia de Entyvio antes de a usar pela primeira vez.

### A sua caneta pré-cheia de dose única Entyvio

#### Antes da utilização



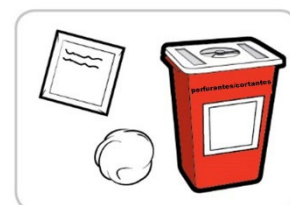
#### Após a utilização



#### 1) Coloque o que necessita para a injeção numa superfície limpa e plana

- Retire a embalagem com a caneta pré-cheia do frigorífico.
  - Se estiver a abrir a embalagem pela primeira vez, certifique-se de que a embalagem está devidamente selada. **Não** use a(s) caneta(s) pré-cheia(s) se quaisquer selos na embalagem estiverem rasgados ou em falta.
  - Verifique a data de validade (EXP) na embalagem. **Não** use se a data de validade na embalagem tiver sido ultrapassada.
  - Retire uma caneta pré-cheia da embalagem. Mantenha quaisquer canetas pré-cheias restantes na embalagem, no frigorífico.
- Aguarde **30 minutos** para permitir que a caneta pré-cheia fique à temperatura ambiente.
  - **Não** aqueça a caneta pré-cheia de qualquer outra forma.
  - **Não** deixe que fique à luz solar direta.
  - **Não** retire a caneta pré-cheia do respetivo suporte até estar preparado para injetar.
- Irá também precisar de:
  - Compressa com álcool
  - Bola de algodão ou gaze
  - Recipiente para descartar objetos perfurantes/cortantes

Aguarde 30 minutos



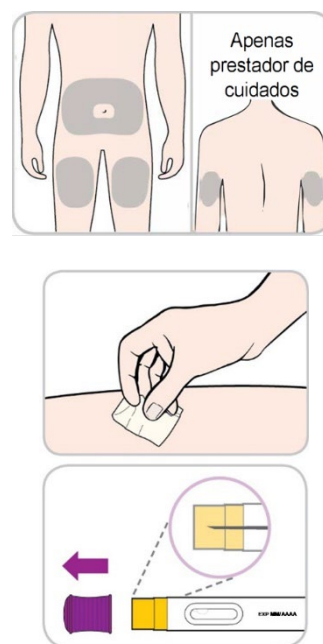
## 2) Abra e verifique a caneta pré-cheia

- Lave as mãos.
- Retire o papel do suporte e levante a caneta pré-cheia.
- Inspeccione a caneta pré-cheia em relação a danos.
  - **Não** use a caneta pré-cheia se qualquer parte da mesma estiver danificada.
- Verifique a data de validade na caneta pré-cheia.
  - **Não** use se a data de validade na caneta pré-cheia tiver sido ultrapassada.
  - Verifique o medicamento. Deverá ser incolor a amarelo.
  - **Não** use a caneta pré-cheia se o medicamento estiver turvo ou tiver partículas.
- Pode ver bolhas de ar na caneta pré-cheia. Isto é normal.
  - **Não** agitar



## 3) Prepare o local da injeção

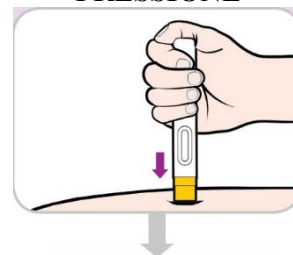
- **Escolha um local para a injeção** na pele em 1 das seguintes zonas.
  - Frente das coxas, ou
  - Zona da barriga (abdómen) exceto na zona 5 cm à volta do umbigo, ou
  - Parte de trás do antebraço (apenas quando é um prestador de cuidados a administrar a injeção).
- Use um novo local de injeção ou uma zona diferente no mesmo local de injeção para cada injeção.
  - **Não** injete em marcas, cicatrizes, hematomas ou pele que esteja sensível, dura, vermelha ou lesionada.
- Limpe o local escolhido com uma compressa com álcool. Deixe que a pele seque.
  - **Não** toque nesta área novamente antes de injetar.
- Retire a tampa roxa a direito e elimine-a.
  - **Não** coloque nem pressione o polegar, dedos ou mão sobre a proteção amarela da agulha.
  - **Não** tape novamente a caneta pré-cheia.
  - **Não** use uma caneta pré-cheia que tenha caído.



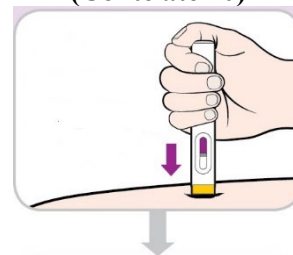
#### 4) Injetar Entyvio

- Segure a caneta pré-cheia para que possa ver a janela de visualização.
- Coloque a caneta pré-cheia a **90 graus** em relação ao local de injeção.
  - Certifique-se de que **a extremidade amarela está em direção ao local de injeção**.
  - **Não** pressione até estar preparado(a) para injetar.
- **Pressione a caneta pré-cheia na máxima extensão** para começar a injeção.
- **Segure e conte até 10** enquanto pressiona de forma constante. Isto irá permitir que todo o medicamento seja injetado.
  - Pode ouvir 2 cliques, um no início e um perto do final da injeção.
- **Confirme que a janela de visualização está preenchida a roxo** antes de parar de pressionar.
  - Pode ver uma pequena parte cinzenta na janela. Isto é normal.
- Levante a caneta pré-cheia do local de injeção.
  - A proteção amarela da agulha irá baixar e bloquear sobre a agulha.
  - Se a janela de visualização não encher completamente, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Poderá não ter recebido a dose completa do medicamento.
- Pode ver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Se tal ocorrer, pressione uma bola de algodão ou gaze contra a pele.

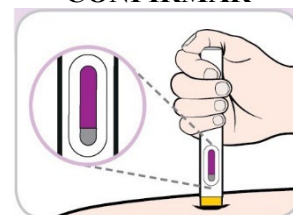
##### PRESSIONE



##### MANTENHA (Conte até 10)



##### CONFIRMAR



#### 5) Elimine material usado

- Coloque a caneta pré-cheia usada num recipiente resistente a perfurações, como um recipiente para objetos cortantes, imediatamente após a utilização.
  - Elimine o seu recipiente para objetos cortantes de acordo com as suas orientações locais.
- O material restante pode ser eliminado no seu lixo doméstico.

