

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

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 IgG₁ humanizado que se liga à integrina $\alpha_4\beta_7$ humana e é produzido em células do ovário do hamster chinês (CHO).

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 α).

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 α).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Entyvio deve ser iniciado e monitorizado por profissionais de saúde especializados com experiência no diagnóstico e tratamento de colite ulcerosa ou doença de Crohn. Os doentes recebem o folheto informativo e o Cartão de Alerta do Doente.

Posologia

Colite ulcerosa

O regime posológico recomendado de Entyvio é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às zero, duas e seis semanas e, a partir daí, a cada oito semanas.

A terapêutica continuada para doentes com colite ulcerosa deve ser cuidadosamente reconsiderada 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 Entyvio 300 mg a cada quatro semanas.

Em doentes que responderam ao tratamento com Entyvio, 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 Entyvio, a dosagem a cada quatro semanas poderá ser considerada (ver secção 5.1). O período de interrupção do tratamento em ensaios clínicos teve uma duração de, no máximo, um ano. A eficácia foi reconquistada sem qualquer aumento evidente de acontecimentos adversos 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 Entyvio é de 300 mg administrado por perfusão intravenosa às zero, duas e seis semanas e, a partir daí, a cada oito semanas.

Os doentes com doença de Crohn que não demonstraram uma resposta poderão beneficiar de uma dose de Entyvio na Semana 10 (ver secção 4.4). A terapêutica deverá ser continuada a cada oito semanas desde a Semana 14 em doentes que responderam ao tratamento.

A terapêutica para doentes com doença de Crohn não deve ser continuada 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 quatro semanas.

Em doentes que responderam ao tratamento com Entyvio, 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 Entyvio, a dosagem a cada quatro semanas poderá ser considerada (ver secção 5.1). O período de interrupção do tratamento em ensaios clínicos teve uma duração de, no máximo, um ano. A eficácia foi reconquistada sem qualquer aumento evidente de acontecimentos adversos ou reações relacionadas com a perfusão durante o reinício do tratamento com vedolizumab (ver secção 4.8).

População pediátrica

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

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

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

Modo de administração

Entyvio destina-se a ser utilizado apenas por via intravenosa. Deve ser reconstituído e diluído antes da administração intravenosa, para instruções ver a secção 6.6.

Entyvio é administrado como perfusão intravenosa durante 30 minutos. Os doentes devem ser monitorizados durante e após a perfusão (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todos os doentes devem ser continuamente monitorizados durante cada perfusão. Nas primeiras duas perfusões, devem ser igualmente observados durante aproximadamente duas 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 uma hora após a conclusão da perfusão.

Reações relacionadas com a perfusão

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, 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 resolver, prossiga 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 historial de RRP ligeira a moderada ao vedolizumab, para 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 Entyvio 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 Entyvio. Deve-se ter precaução ao ponderar a utilização de vedolizumab em doentes com uma infeção grave crónica controlada ou historial de infeções graves recorrentes. Os doentes devem ser monitorizados de perto quanto a infeções antes, durante e após o tratamento. Entyvio é contraindicado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). Antes de se iniciar o tratamento com vedolizumab, os doentes devem ser rastreados quanto a tuberculose de acordo com a prática local. Se for diagnosticada tuberculose latente, deverá ser iniciado um tratamento apropriado anti-tuberculose 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 tratada.

Alguns antagonistas da integrina e alguns agentes imunossuppressores 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 no intestino. Embora não tenha sido observado qualquer efeito imunossupressor sistémico em indivíduos saudáveis, os efeitos na função do sistema imunitário sistémico em doentes com doença inflamatória do intestino não são conhecidos.

Não foram notificados quaisquer casos de LMP em estudos clínicos de vedolizumab. No entanto, os profissionais de saúde devem monitorizar os doentes que se encontram a tomar vedolizumab para detetar qualquer início ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos conforme descrito nos materiais educacionais de médicos e ponderar o reencaminhamento neurológico nestas situações. O doente deverá receber um Cartão de Alerta do Doente (ver secção 4.2). Se se suspeitar de LMP, o tratamento com vedolizumab deve ser interrompido; se se confirmar a existência 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. Deverá usar-se de precaução ao ponderar a utilização de Entyvio nestes doentes.

Os doentes previamente expostos a natalizumab devem, normalmente, aguardar pelo menos 12 semanas antes de iniciar a terapêutica com Entyvio, exceto se de outra forma indicado pela 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 Entyvio 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 por via intramuscular com três doses de antigénio de superfície de hepatite B recombinante. Os indivíduos expostos ao vedolizumab apresentaram taxas de seroconversão mais baixas após a administração de uma vacina de cólera inativada por via oral. O impacto noutras vacinas orais e nasais é desconhecido. Recomenda-se que as imunizações de todos os doentes sejam atualizadas em conformidade com as diretrizes de imunização atuais antes do início da terapêutica com Entyvio. 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 através de uma injeção, de acordo com a prática clínica de rotina. Outras vacinas vivas poderão ser administradas 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 para isto suceder 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 α . (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 para a 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, imunorreguladores (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 vacinais vivas administradas por via oral, devem ser utilizadas com precaução juntamente com Entyvio (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Recomenda-se vivamente que as mulheres com potencial para engravidar usem métodos contraceptivos adequados para prevenir uma gravidez e que continuem a usar esses métodos durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com Entyvio.

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).

Entyvio só deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios ultrapassarem claramente quaisquer riscos potenciais para a mãe e para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se vedolizumab é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão.

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis obtidos em animais mostraram excreção de vedolizumab no leite (ver secção 5.3).

Uma vez que os anticorpos maternos (IgG) são excretados no leite materno, recomenda-se que seja tomada a decisão de descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica

com Entyvio tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

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

Entyvio parece ter 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

Vedolizumab foi estudado em três ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com colite ulcerosa (GEMINI I) ou doença de Crohn (GEMINI II e III). Em dois estudos controlados (GEMINI I e II) que envolveram 1.434 doentes que se encontravam a receber 300 mg de vedolizumab na Semana 0, Semana 2 e a cada oito semanas ou a cada quatro semanas até às 52 semanas, e 297 doentes que se encontravam a receber placebo até às 52 semanas, foram notificados acontecimentos adversos em 84% dos doentes tratados com vedolizumab e 78% dos doentes tratados com placebo. Ao longo de 52 semanas, 19% dos doentes tratados com vedolizumab apresentaram acontecimentos adversos graves em comparação com 13% dos doentes tratados com placebo. Taxas semelhantes de acontecimentos adversos foram observadas nos grupos de dosagem a cada oito e quatro semanas nos ensaios clínicos de Fase 3. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 9% para doentes tratados com vedolizumab e 10% para doentes tratados com placebo. Nos estudos combinados GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes foram náuseas, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, artralgia, pirexia, fadiga, dor de cabeça e tosse. Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 4% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab.

No ensaio de indução controlado por placebo de menor duração (10 semanas), GEMINI III, os tipos de reações adversas notificadas foram semelhantes, embora tenham ocorrido a uma menor frequência do que nos ensaios mais longos de 52 semanas.

Adicionalmente, 279 doentes foram tratados com vedolizumab na Semana 0 e na Semana 2 e, em seguida, com placebo até 52 semanas. Destes doentes, 84% apresentaram acontecimentos adversos e 15% apresentaram acontecimentos adversos graves.

Os doentes (n=1.822) anteriormente inscritos nos estudos de Fase 2 ou 3 de vedolizumab foram elegíveis para participar num estudo de regime aberto em curso, tendo recebido 300 mg de vedolizumab a cada quatro semanas.

Lista tabelada de reações adversas

A lista de reações adversas que se segue baseia-se na experiência de ensaios clínicos e é apresentada por classes de sistemas de órgãos. Nas classes de sistemas de órgãos, as reações adversas encontram-se listadas sobre os cabeçalhos das categorias de frequências que se seguem: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). 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
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringites
	Frequentes	Bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, gripe, sinusite, faringite
	Pouco frequentes	Infeção do trato respiratório, candidíase vulvovaginal, candidíase oral
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Parestesia
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dor orofaríngea, congestão nasal, tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Abcesso anal, fissura anal, náuseas, dispepsia, obstipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne
	Pouco frequentes	Foliculite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
	Frequentes	Espasmos musculares, dor lombar, fraqueza muscular, fadiga
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Pirexia
	Pouco frequentes	Reação no local de perfusão (incluindo: dor no local de perfusão e irritação no local de perfusão), reação relacionada com a perfusão, arrepios, sensação de frio

Descrição das reações adversas selecionadasReações relacionadas com a perfusão

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 4% dos doentes tratados com vedolizumab e 3% dos doentes tratados com placebo apresentaram um evento adverso definido pelo investigador como sendo uma reação relacionada com a perfusão (RRP) (ver secção 4.4). Nenhum termo preferido individual notificado como uma RRP ocorreu 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 tiveram mais reações relacionadas com a perfusão nas primeiras duas 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.

Um evento adverso grave de RRP foi notificado 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) e foi gerido com êxito com a descontinuação da perfusão e o tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona por via intravenosa.

Em doentes que receberam vedolizumab nas semanas 0 e 2 seguido de placebo, não foi observado qualquer aumento na taxa de RRP mediante um novo tratamento com vedolizumab após ausência de resposta.

Infeções

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 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 I e II, 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, foram notificadas infeções graves que incluíram tuberculose, septicemia (por vezes fatal), septicemia por salmonela, meningite por listeria e colite por citomegalovírus.

Imunogenicidade

Nos estudos controlados GEMINI I e II, o vedolizumab apresentou uma taxa de imunogenicidade de 4% (56 de 1.434 doentes que receberam tratamento contínuo com vedolizumab apresentaram anticorpos positivos contra o vedolizumab num determinado momento durante o tratamento). Nove dos 56 doentes foram persistentemente positivos (apresentaram anticorpos positivos contra o vedolizumab em duas ou mais consultas do estudo) e 33 doentes desenvolveram anticorpos anti-vedolizumab neutralizantes.

A frequência de anticorpos anti-vedolizumab detetados em doentes 16 semanas após a última dose de vedolizumab (aproximadamente cinco semividas após a última dose) foi de aproximadamente 10% nos estudos GEMINI I e II.

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 5% (3 de 61) dos doentes com um evento adverso avaliado pelo investigador como sendo um RRP apresentaram anticorpos persistentemente positivos anti-vedolizumab.

No geral, não foi detetada qualquer correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos anti-vedolizumab e a resposta clínica ou acontecimentos adversos. No entanto, o número de doentes que desenvolveram anticorpos anti-vedolizumab foi demasiado limitado para se efetuar uma avaliação definitiva.

Doenças malignas

No geral, os resultados do programa clínico até à data 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 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

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

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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 sua função, às integrinas $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_E\beta_7$.

A integrina $\alpha_4\beta_7$ é expressa num subconjunto discreto de linfócitos T adjuvantes da 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. A inibição da interação da $\alpha_4\beta_7$ com a MAdCAM-1 devido ao vedolizumab previne a transmigração de linfócitos T adjuvantes da memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido parenquimatoso em primatas não humanos, induzindo uma elevação 3 vezes reversível 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 adjuvantes e T citotóxicos adjuvantes, linfócitos T adjuvantes da 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).

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos com vedolizumab a 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 clínica

Colite ulcerosa

A eficácia e segurança de vedolizumab para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo entre 6 e 12 com uma sub-pontuação endoscópica ≥ 2) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia na Semana 6 e na Semana 52 (GEMINI I). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou o antagonista TNF α 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 da Semana 6, 374 doentes foram aleatorizados com dupla ocultação (3:2) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo na Semana 0 e na Semana 2. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com resposta clínica (definida como uma redução na pontuação Mayo total ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ desde a linha de base com uma diminuição subjacente na subpontuação de sangramento rectal ≥ 1 ponto ou na subpontuação de sangramento rectal absoluta ≤ 1 ponto) na Semana 6. A Tabela 2 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

Tabela 2. Resultados da eficácia na Semana 6 do estudo GEMINI I

Parâmetro de avaliação	Placebo N=149	Vedolizumab N=225
Resposta clínica	26%	47%*
Remissão clínica [§]	5%	17% [†]
Cicatrização da mucosa [¶]	25%	41% [‡]

*p<0,0001

[†]p \leq 0,001

[‡]p<0,05

[§]Remissão clínica: Pontuação Mayo total ≤ 2 pontos e nenhuma pontuação individual > 1 ponto

[¶]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 TNF α e em doentes que não obtiveram uma resposta adequada a uma terapêutica prévia de antagonista TNF α .

No estudo GEMINI I, dois coortes de doentes receberam vedolizumab na Semana 0 e na 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 na Semana 52, 373 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica na Semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para um dos seguintes regimes com início na Semana 6: vedolizumab 300 mg a cada oito semanas, vedolizumab 300 mg a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Com início na 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 na Semana 52. A Tabela 3 apresenta os resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários.

Tabela 3. Resultados da eficácia na Semana 52 do estudo GEMINI I

Parâmetro de avaliação	Placebo N=126*	Vedolizumab	
		A cada 8 semanas N=122	Vedolizumab A cada 4 semanas N=125
Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]
Resposta clínica duradoura [¶]	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]
Remissão clínica duradoura [#]	9%	20% [§]	24% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides [▲]	14%	31% [§]	45% [†]

*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.

[†]p<0,0001

[‡]p<0,001

[§]p<0,05

[¶]Resposta clínica duradoura: Resposta clínica nas semanas 6 e 52

[#]Remissão clínica duradoura: Remissão clínica nas semanas 6 e 52

[▲]Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais na linha de base e descontinuaram os corticosteroides a partir da Semana 6, apresentando um estado de remissão na Semana 52. Os números de doentes foram n=72 para placebo, n=70 para vedolizumab a cada oito semanas e n=73 para vedolizumab a cada quatro 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 TNF α . De entre estes, 37% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada oito semanas, 35% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada quatro semanas e 5% dos doentes que se encontravam a tomar placebo alcançaram uma remissão clínica na 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 α e foi tratada com vedolizumab a cada oito semanas, vedolizumab a cada quatro semanas e placebo, respetivamente.

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta na Semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada quatro semanas. A resposta clínica utilizando pontuações Mayo parciais foi alcançada na Semana 10 e na Semana 14 por maiores proporções 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 oito semanas puderam entrar num estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada quatro semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 25% dos doentes na Semana 28 e na Semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab na 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 quatro semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 45% dos doentes na 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 124 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 gerais. 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 na Semana 6 e na 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 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 dois estudos (GEMINI II e III). Os doentes inscritos não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou antagonistas TNF α (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante por via oral de doses estáveis de corticosteroides, imunorreguladores e antibióticos.

O estudo GEMINI II foi um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia na Semana 6 e na Semana 52. Os doentes (n=368) foram aleatorizados com dupla ocultação (3:2) para receber duas doses de vedolizumab 300 mg ou placebo na Semana 0 e na Semana 2. Os dois parâmetros de avaliação primários consistiram na proporção de doentes em remissão clínica (definida como uma pontuação CDAI ≤ 150 pontos) na Semana 6 e na proporção de doentes com resposta clínica otimizada (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação CDAI desde a linha de base) na Semana 6 (ver Tabela 4).

O estudo GEMINI II incluiu dois coortes de doentes que receberam vedolizumab nas 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 na Semana 52, 461 doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e alcançaram uma resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 70 pontos na pontuação CDAI desde a linha de base) na Semana 6 foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1:1) para um dos seguintes regimentos com início na Semana 6: vedolizumab 300 mg a cada oito semanas, vedolizumab 300 mg a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Os doentes que apresentaram uma resposta clínica na Semana 6 tiveram de iniciar um programa de redução de corticosteroides. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica na Semana 52 (ver Tabela 5).

O estudo GEMINI III foi um segundo estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que avaliou a eficácia na Semana 6 e na Semana 10 no subgrupo de doentes definido como não tendo sido bem-sucedido em pelo menos uma terapêutica convencional e na terapêutica de um antagonista TNF α (incluindo os não respondedores primários), bem como a população geral, que também incluiu doentes que não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional e nunca foram submetidos a uma terapêutica com antagonista TNF α . Os doentes (n=416), que incluíram aproximadamente 75% de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF α , foram aleatorizados em dupla ocultação (1:1) para receber vedolizumab 300 mg ou placebo nas semanas 0, 2 e 6. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica na Semana 6 na subpopulação de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF α . 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 II e III na Semana 6 e na Semana 10

Estudo		Placebo	Vedolizumab
Estudo GEMINI II			
Remissão clínica, Semana 6			
Geral		7% (n = 148)	15%* (n = 220)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito		4% (n = 70)	11% (n = 105)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α		9% (n = 76)	17% (n = 109)
Resposta clínica otimizada, Semana 6			
Geral		26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito		23% (n = 70)	24% (n = 105)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α		30% (n = 76)	42% (n = 109)
Alteração da PCR no soro desde a linha de base à Semana 6, mediana (μ g/mL)			
Geral [‡]		-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Estudo GEMINI III			
Remissão clínica, Semana 6			
Geral [‡]		12% (n = 207)	19% (n = 209)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito [¶]		12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α		12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remissão clínica, Semana 10			
Geral		13% (n = 207)	29% (n = 209)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito ^{¶,‡}		12% (n = 157)	27% (n = 158)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α		16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remissão clínica sustentada ^{#¶}			
Geral		8% (n = 207)	15% (n = 209)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito ^{¶,‡}		8% (n = 157)	12% (n = 158)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α		8% (n = 50)	26% (n = 51)
Resposta clínica otimizada, Semana 6			
Geral [^]		23% (n = 207)	39% (n = 209)
Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito [‡]		22% (n = 157)	39% (n = 158)
Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α [^]		24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p<0,05

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

Tabela 5. Resultados de eficácia no estudo GEMINI II na Semana 52

	Placebo N=153*	Vedolizumab A cada 8 semanas N=154	Vedolizumab A cada 4 semanas N=154
Remissão clínica	22%	39% [†]	36% [‡]
Resposta clínica otimizada	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remissão clínica duradoura [¶]	14%	21%	16%

*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.

[†]p<0,001

[‡]p<0,05

[§]Remissão clínica livre de corticosteroides: Doentes que se encontravam a tomar corticosteroides orais na linha de base e descontinuaram os corticosteroides a partir da Semana 6, apresentando um estado de remissão na Semana 52. Os números de doentes foram n=82 para placebo, n=82 para vedolizumab a cada oito semanas e n=80 para vedolizumab a cada quatro semanas

[¶]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 a induzir 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 II, na 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 III, na semana 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 II, aproximadamente metade dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior de antagonistas TNF α . De entre estes, 37% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada oito semanas, 35% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada quatro semanas e 5% 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 na Semana 6 no estudo GEMINI II permaneceram no estudo e receberam vedolizumab a cada quatro semanas. A resposta clínica otimizada foi observada na Semana 10 e na 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 na Semana 52 em doentes não respondedores na Semana 6 mas que obtiveram resposta na Semana 10 ou na Semana 14 indicaram que os doentes com doença de Crohn não respondedores podem beneficiar de uma dose de vedolizumab na Semana 10.

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

quatro semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 23% dos doentes na Semana 28 e em 32% dos doentes na Semana 52.

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab na Semana 0 e 6 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 quatro semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 46% dos doentes na Semana 28 e em 41% dos doentes às 52 semanas.

Neste estudo de extensão em regime aberto, a remissão clínica e a resposta clínica foram observadas nos doentes até às 124 semanas.

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

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 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.

Nos doentes a quem foi administrado 300 mg vedolizumab numa perfusão intravenosa com duração de 30 minutos nas semanas 0 e 2, as concentrações mínimas médias no soro na Semana 6 foram 27,9 mcg/ml (DP ± 15,51) na colite ulcerosa e 26,8 mcg/ml (DP ± 17,45) na doença de Crohn. Com início na Semana 6, os doentes receberam 300 mg vedolizumab a cada oito ou quatro semanas. Em doentes com colite ulcerosa, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 11,2 mcg/ml (DP ± 7,24) e 38,3 mcg/ml (DP ± 24,43), respetivamente. Em doentes com doença de Crohn, as concentrações mínimas médias constantes no soro foram de 13,0 mcg/ml (DP ± 9,08) e 34,8 mcg/ml (DP ± 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 sangue-cérebro 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 indicam que o vedolizumab possui uma eliminação total no organismo de aproximadamente 0,157 l/dia e uma semivida no soro de 25 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, o tratamento prévio com medicamentos anti-TNF e a presença de anticorpo anti-vedolizumab 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, 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. Contudo, 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 β_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. Desconhece-se se o vedolizumab é excretado no leite humano.

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 química e física durante a utilização da solução reconstituída e diluída foi demonstrada durante 12 horas a 20°C-25°C e durante 24 horas a 2°C-8°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Não congele a solução reconstituída ou diluída. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo ser superiores a um total de 24 horas. Este período de 24 horas pode incluir até 12 horas a 20°C-25°C; qualquer período de espera adicional deverá ser a uma temperatura de 2°C-8°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

Entyvio 300 mg 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

Entyvio deve estar à temperatura ambiente (20°C -25°C) aquando da reconstituição.

1. Utilize uma técnica asséptica aquando da preparação da solução Entyvio para perfusão intravenosa. 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, utilizando uma seringa com uma agulha de calibre 21-25.
2. 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.
3. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante, pelo menos, 15 segundos. Não agite ou inverta vigorosamente.
4. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante, no máximo, 20 minutos 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.
5. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ser transparente ou opalescente, incolor a amarelo-claro e sem quaisquer partículas visíveis. Uma solução reconstituída com uma cor característica ou com partículas não deve ser administrada.
 6. Antes de remover a solução reconstituída do frasco para injetáveis, inverta suavemente o frasco para injetáveis 3 vezes.
 7. Retire 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído utilizando uma seringa de calibre 21-25.
 8. Adicione 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído a 250 ml de solução esterilizada de cloreto de sódio a 0,9% e misture suavemente o saco de perfusão (5 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% não necessitam de ser removidos 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).

Entyvio não contém conservantes. Uma vez reconstituída, a solução de perfusão deve ser utilizada o mais rápido possível. No entanto, se necessário, a solução de perfusão pode ser conservada durante 24 horas: este período de 24 horas pode incluir até 12 horas a uma temperatura de 20 °C-25 °C; qualquer período de espera adicional deve ser a 2°C -8°C. Não congele. Não conserve qualquer porção não utilizada da 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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: {DD de mês de AAAA}

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. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Itália

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**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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 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**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que, antes da introdução no mercado, é fornecido a todos os médicos que se preveja que vão prescrever/utilizar Entyvio um conjunto de documentação com o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo
- Material Educativo do Médico
- Cartão de Alerta do Doente,

O Material Educativo do Médico deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Ter em consideração a história clínica completa do doente, incluindo utilização anterior ou simultânea de medicamentos biológicos
- Não existência de experiência de ensaios clínicos com Entyvio em doentes previamente tratados com natalizumab. Dado o risco conhecido de desenvolvimento de LMP em doentes com exposição anterior ao natalizumab, os médicos devem aguardar normalmente 12 semanas após a última dose de natalizumab antes de iniciarem o tratamento com Entyvio.
- Os doentes tratados com Entyvio devem ser monitorizados para detetar qualquer novo aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos como os indicados a seguir:
 - Fraqueza progressiva num dos lados do corpo ou movimento desajeitado dos membros
 - Perturbação da visão
 - Alterações no pensamento, memória e orientação, conduzindo a confusão e alterações da personalidade
- Os doentes com novo aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos sugestivos de LMP devem ser referenciados para acompanhamento neurológico para um centro equipado com meios de diagnóstico da LMP.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****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, hidróclóreto 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

Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.
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**

VAL.

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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

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

EU/1/14/923/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS

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

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão Vedolizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O seu médico irá facultar-lhe um Cartão de Alerta do Doente para o ter sempre consigo.

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 secundários possíveis
5. Como conservar Entyvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Entyvio e para que é utilizado

Entyvio contém a substância ativa vedolizumab. Vedolizumab pertence a um grupo de medicamentos biológicos designado por anticorpos monoclonais (MAbs). Vedolizumab bloqueia uma proteína na superfície dos glóbulos brancos que causa a inflamação na colite ulcerosa e na doença de Crohn, reduzindo assim a inflamação.

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 inflamatória do intestino grosso. Se tiver colite ulcerosa, ser-lhe-ão administrados primeiramente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou demonstrar intolerância a 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 inflamatória do trato gastrointestinal. Se tiver doença de Crohn, ser-lhe-ão administrados primeiramente outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem ou demonstrar intolerância a 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 lhe ser administrado Entyvio

Entyvio não poderá ser administrado:

- se tem alergia ao vedolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem uma infecção grave ativa, por exemplo, tuberculose, septicemia, gastroenterite grave, infecção do sistema nervoso.

Advertências e precauções

A primeira vez que lhe for administrado este medicamento e durante o curso do tratamento, e também entre doses, **informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** 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).
- tiver uma **infecção**, ou suspeitar ter uma infecção, se tiver arrepios, calafrios, tosse persistente ou febre alta. Algumas infeções podem agravar-se e ser potencialmente fatais se não forem tratadas.
- 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 reacções alérgicas e à perfusão.
- tiver uma **vacinação** agendada ou tiver sido vacinado recentemente. O Entyvio pode afetar a forma como responde a uma vacinação.
- tiver cancro, informe o seu médico. O seu médico decidirá se pode continuar a tomar Entyvio.
- 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.

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), informe o seu médico, que decidirá se pode continuar a tomar Entyvio.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Entyvio.

Os efeitos de Entyvio em mulheres grávidas não são conhecidos. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez exceto se você e o seu médico decidirem que 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.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. Desconhece-se se Entyvio passa para o leite materno e, se assim for, o efeito que este possa ter no seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode exercer uma influência mínima 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

- A perfusão deverá ser-lhe administrada pelo seu médico ou enfermeiro num hospital ou clínica por meio de um sistema de gotejamento 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 duas), será monitorizado durante a perfusão e durante aproximadamente 1 hora após a sua conclusão.

Dose e frequência

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

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 o Entyvio se adequa ao seu caso.

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 deve parar 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 secundários possíveis

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

Os possíveis efeitos secundários graves incluem reações à perfusão ou reações alérgicas (podem afetar até 1 em 100 pessoas) e infeções (podem afetar até 1 em 10 pessoas).

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

- pieira ou dificuldade em respirar
- urticária
- prurido (comichão) na pele
- inchaço

- frequência cardíaca rápida
- sensação de má disposição
- dor no local de perfusão
- vermelhidão da pele
- arrepios ou calafrios
- febre alta ou erupção na pele

Outros efeitos secundários que se podem manifestar durante a utilização de Entyvio encontram-se descritos abaixo. Informe o seu médico **assim que possível** se detetar algum dos seguintes efeitos:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- constipação
- dor nas articulações
- dores de cabeça

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- febre
- infeção torácica
- cansaço
- tosse
- gripe
- dor lombar
- dor de garganta
- infeção dos seios paranasais
- prurido
- erupção cutânea e vermelhidão
- câibras musculares
- fraqueza muscular
- infeção da garganta
- gripe gástrica
- infeção anal
- dores anais
- fezes duras
- estômago inchado
- flatulência
- tensão arterial alta
- sensação de picada ou formigueiro
- ardor no coração
- hemorroidas
- nariz entupido
- eczema
- suores noturnos
- acne (espinhas)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- vermelhidão e sensibilidade do folículo capilar
- infeção por levedura da boca e da garganta
- infeção vaginal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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.

Entyvio é administrado num hospital ou clínica e os doentes não devem conservar nem manusear o Entyvio.

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

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.

Solução reconstituída/diluída: Utilize de imediato. Se isto não for possível, as soluções podem ser conservadas até 12 horas a uma temperatura ambiente nunca superior a 25°C ou até 24 horas num frigorífico (2°C-8°C) ou durante 12 horas à temperatura ambiente e mais 12 horas num frigorífico. Não congele.

Não utilize este medicamento se verificar a existência de partículas no líquido ou descoloração antes da administração.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Fabricante

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Itália

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com**България**

Такеда България

Тел.: +359 2 958 27 36

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 234722722

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH

Tel.: +49 (0) 800 825 3325

medinfo@takeda.de**Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel.: +372 6177 669

info@takeda.ee**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6729570

gr.info@takeda.com**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel.: +34 917 14 99 00

spain@takeda.com**France**

Takeda France

Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Tel.: +354 535 7000

vistor@vistor.is**Lietuva**

Takeda, UAB

Tel.: +370 521 09 070

it-info@takeda.com**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel.: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel.: +31 23 56 68 777

nl.medical.info@takeda.com**Norge**

Takeda Nycomed AS

Tlf.: +47 6676 3030

infororge@takeda.no**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija

Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

Italia

Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Puh./Tel.: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

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:

Instruções para reconstituição e perfusão

Entyvio deve estar à temperatura ambiente (20°C-25°C) aquando da reconstituição.

1. Utilize uma técnica asséptica aquando da preparação da solução de Entyvio para perfusão intravenosa. 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, utilizando uma seringa de calibre 21-25.
2. 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.
3. Agite suavemente o frasco para injetáveis durante, pelo menos, 15 segundos. Não agite ou inverta vigorosamente.
4. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante, no máximo, 20 minutos 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.
5. Inspeccione visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ser transparente ou opalescente, incolor a amarelo-claro e sem quaisquer partículas visíveis. Uma solução reconstituída com uma cor incaracterística ou com partículas não deve ser administrada.
6. Antes de remover a solução reconstituída do frasco para injetáveis, inverta suavemente o frasco para injetáveis 3 vezes.
7. Remova 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído utilizando uma seringa de calibre 21-25.
8. Adicione 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituído a 250 ml de solução esterilizada de cloreto de sódio a 0,9% e misture suavemente o saco de perfusão (5 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% não necessitam de ser removidos 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.

Entyvio não contém conservantes. Uma vez reconstituída, a solução de perfusão deve ser utilizada o mais rápido possível. No entanto, se necessário, a solução de perfusão pode ser conservada durante 24 horas: este período de 24 horas pode incluir até 12 horas a uma temperatura de 20-25°C; qualquer período de espera adicional deve ser a 2-8°C. Não congele. Não conserve qualquer porção não utilizada da 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.