



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-45194374-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-45194374-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO / VEDOLIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, aprobada por Certificado N° 58.664.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-39997468-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízanse a la firma TAKEDA PHARMA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO / VEDOLIZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, aprobada por Certificado N° 58.664.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-47212013-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospectos que consta en el Anexo IF2019-47214647-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-47214610-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2018-45194374-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.08.26 17:15:01 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 17:15:04 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULO

**ENTYVIO®**

**VEDOLIZUMAB 300 mg**

**Polvo Para Concentrado Para Solución Para Infusión**

**Contenido: 1 vial**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

### Composición

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

Después de la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

Excipientes: L-Histidina, Monoclorhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L-arginina, Sacarosa, Polisorbato 80 c.s.

**Posología y Modo de Administración:** según prescripción médica

Guardar en la heladera (2° C-8°C). Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la acción de la luz.

Para información de la preparación y almacenamiento del producto reconstituido y diluido consulte el prospecto.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por Hospira, Inc. - Kansas, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en:

Takeda Austria GmbH, Linz- Austria

Alternativamente por Delpharm Novara SRL, Cerano, Italia

Importado y distribuido por:


Takeda Pharma S.A., Tróador 4890, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664

Lote N°

Vto.:

  
Sonia Sutter  
Directora Técnica  
M.M.N. 16071  
Takeda Pharma S.A.

IF-2018-45505437-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Rotulo ENTYVIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:21:07 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:21:08 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

**ENTYVIO®**

**VEDOLIZUMAB 300 mg**

**Polvo Para Concentrado Para Solución Para Infusión**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

### Composición

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

Después de la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

Excipientes: L-Histidina, Monoclorhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L-arginina, Sacarosa, Polisorbato 80 c.s.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG<sub>1</sub> que se une a la integrina  $\alpha_4\beta_7$  humana y se produce en células de ovario de hámster chino (CHO).

### Acción Terapéutica

Grupo Farmacoterapéutico: Inmunosupresores Selectivos - Código ATC: L04AA33

### Indicaciones Terapéuticas

#### Colitis ulcerosa

Entyvio® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o resultan intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

#### Enfermedad de Crohn

Entyvio® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o resultan intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

### Posología Y Forma De Administración

#### Posología

##### Colitis ulcerosa

El régimen de dosificación recomendado de Entyvio® es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y cada ocho semanas a partir de entonces.

El tratamiento continuado en pacientes con colitis ulcerosa debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observa evidencia de beneficios terapéuticos en la semana 14 (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas).

Los pacientes que hayan experimentado una disminución de la respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de Entyvio® a 300 mg cada cuatro semanas.

En los pacientes que responden al tratamiento con Entyvio®, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar.

##### Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Entyvio® es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y cada ocho semanas a partir de entonces.

Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse con una dosis de Entyvio® en la semana 10. En los pacientes que responden se

debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14.

No se debe continuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn si no se observa evidencia de beneficios terapéuticos en la semana 14 (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas). Los pacientes que hayan experimentado una disminución de la respuesta podrían beneficiarse con el aumento de la frecuencia de la administración de Entyvio a 300 mg cada cuatro semanas.

Los pacientes que responden al tratamiento con Entyvio®, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar.

#### *Repetición del Tratamiento*

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con Entyvio®, se puede considerar su administración una vez cada cuatro semanas (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas). El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de eventos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab (ver Sección Reacciones Adversas).

#### **Modo de Administración**

Entyvio® se administra mediante una infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo. El polvo liofilizado debe ser reconstituido con agua estéril para inyección y diluido en 250 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 ml de solución estéril de Ringer lactato antes de su administración intravenosa. Después que se ha completado la infusión, enjuagar con 30 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o con 30 ml de solución estéril de Ringer lactato. Se recomienda observar cuidadosamente al paciente durante y hasta que la infusión ha sido completada.

#### Instrucciones para la reconstitución e infusión

El vial de Entyvio® debe encontrarse a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) al momento de la reconstitución.

1. Use una técnica aseptica para preparar la solución de Entyvio® para la infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura del vial y limpie la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya el contenido del vial con 4,8 ml de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (entre 20°C-25°C), usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja en el vial a través del centro del tapón y dirija el líquido hacia la pared del vial para evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C – 25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilizar el contenido del vial si el mismo no se reconstituye dentro de los 30 minutos.
6. Antes de la administración, inspeccione la presencia de partículas y la coloración de la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Antes de retirar la solución reconstituida del vial, inviértalo suavemente 3 veces.
8. Extraiga 5 ml (300 mg) de Entyvio® reconstituido usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Transfiera los 5 ml (300 mg) de Entyvio® reconstituido a 250 ml de solución de cloruro

de sodio al 0,9 % y a 250 ml de solución estéril de Ringer lactato y mezcle suavemente en la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de la solución de cloruro de sodio al 0,9 % de la bolsa de infusión antes de añadir Entyvio®). No añada otros medicamentos a la solución para infusión preparada o al equipo para infusión intravenosa. Administre la solución para infusión durante 30 minutos.

Entyvio® no contiene conservantes. Una vez reconstituida, la solución para infusión debe utilizarse lo antes posible. Sin embargo, si es necesario, la solución para infusión puede conservarse durante un máximo de 24 horas. Estas 24 horas de conservación pueden incluir hasta un máximo de 12 horas a 20°C-25°C; si se prolonga la conservación, ésta debe realizarse a 2°C-8°C. No congelar.

No se debe conservar las cantidades no utilizadas de la solución para infusión para su reutilización. Cada vial es para un solo uso.

Cualquier medicamento no utilizado o material de descarte debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

#### *Poblaciones Especiales*

##### *Población Pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años.

##### *Pacientes De Edad Avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto por la edad.

##### *Pacientes Con Insuficiencia Renal O Hepática*

Entyvio® no se ha estudiado en estos grupos de población. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

#### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (como disnea, broncoespasmo, urticaria, rubor, aumento de la frecuencia cardíaca).

#### **Advertencias Y Precauciones Especiales De Empleo**

Vedolizumab debe ser administrado por profesionales de la salud preparados en el manejo de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, si es que ocurren. Deberá disponerse de un sistema de control adecuado y de medidas de soporte médico durante la administración de vedolizumab. Se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión y hasta que la infusión se complete.

#### *Reacciones Relacionadas Con La Perfusión*

Durante los ensayos clínicos, se reportaron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (ver Sección Reacciones Adversas).

Si se produce una RRP grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de Entyvio inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRP de leve a moderada, puede interrumpirse la perfusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRP de leve a moderada, se debe continuar con la perfusión. Los profesionales deben considerar el pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente perfusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRP de leve a moderada por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos (ver sección Reacciones Adversas).

### *Infecciones*

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas). Los profesionales deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora (ver Sección Reacciones Adversas). El tratamiento con Entyvio no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas tales como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas hasta que dicha infección esté controlada. Además, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con Entyvio. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe vigilar atentamente en los pacientes la aparición de infecciones antes, durante y después del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leuco-encefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Mediante la unión a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  expresada en los linfocitos que migran al intestino, vedolizumab ejerce un efecto inmunosupresor en el intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los profesionales de la salud deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab y considerar la derivación neurológica si estos ocurren. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente. Los síntomas y signos típicos de LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen: debilidad progresiva de un lado del cuerpo, torpeza de extremidades, trastornos de la visión, cambios en el pensamiento, memoria y orientación llevando a la confusión y trastornos de personalidad. La progresión de estos trastornos generalmente lleva a la muerte o discapacidad grave a lo largo de semanas o meses.

### **Neoplasias Malignas**

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas

### **Uso Previo O Concomitante De Productos Biológicos**

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de Entyvio® en estos pacientes.

No se dispone de datos del uso de vedolizumab con agentes biológicos inmunosupresores. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Entyvio® en dichos pacientes.

### **Immunizaciones**

Previo al inicio del tratamiento con vedolizumab los pacientes deben contar con todas las inmunizaciones recomendadas. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo vacunas inactivadas. La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debería considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de protección inmunológica al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de



seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas orales y nasales.

### **Interacción Con Otros Medicamentos Y Otras Formas De Interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

Vedolizumab se ha estudiado en pacientes adultos que padecen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y que reciben, de forma concomitante, corticosteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y aminosalicilatos. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que la administración conjunta de tales agentes no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de vedolizumab. No se ha estudiado el efecto de vedolizumab sobre la farmacocinética de otros medicamentos que se administran habitualmente de forma concomitante.

### **Fertilidad, Embarazo Y Lactancia**

#### *Mujeres En Edad Fértil*

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continúen su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis de Entyvio®.

#### *Embarazo*

No hay estudios disponibles sobre el uso de vedolizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción animal en ratas y conejos no mostraron daño fetal tras la administración intravenosa de vedolizumab.

El uso de Entyvio® en el embarazo sólo debe considerarse si los beneficios son claramente superiores a cualquier posible riesgo para la madre y el feto.

#### *Lactancia*

Se ha detectado vedolizumab en la leche materna. El efecto en el infante es desconocido. Se debe evaluar la administración de vedolizumab durante la lactancia considerando el beneficio del tratamiento para la madre y el potencial riesgo para el niño.

#### *Fertilidad*

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales.

### **Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas**

Vedolizumab podría tener un efecto leve sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han reportado mareos en un número reducido de pacientes.

### **Reacciones Adversas**

#### **Resumen Del Perfil De Seguridad**

Vedolizumab se ha estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con colitis ulcerosa (GEMINI I) o enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos ensayos controlados (GEMINI I y II) en los que participaron 1.434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, la semana 2 y posteriormente cada ocho o cada cuatro semanas durante un máximo de 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo durante un máximo de 52 semanas; se reportaron eventos adversos en el 84 % de los pacientes tratados con vedolizumab y en el 78 % de los pacientes tratados con placebo. Durante las 52 semanas, el 19 % de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de los ensayos clínicos de fase 3 con administración de dosis cada ocho semanas y cada cuatro semanas. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9 % en los pacientes tratados con vedolizumab y

del 10 % en los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados GEMINI I y II las reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 5$  % fueron náuseas, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, piroxia, fatiga, cefalea y tos. Se notificaron reacciones relacionadas con la infusión en el 4 % de los pacientes tratados con vedolizumab.

En el ensayo de inducción controlado con placebo más corto (10 semanas), GEMINI III, los tipos de reacciones adversas notificadas fueron similares, pero se produjeron con una frecuencia inferior que en los ensayos más extensos de 52 semanas.

Otros 279 pacientes fueron tratados con vedolizumab en las semanas 0 y 2, y posteriormente con placebo durante 52 semanas. De estos pacientes, el 84 % experimentó eventos adversos y el 15 % experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1.822) enrolados previamente en estudios de vedolizumab de fase 2 o 3 fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administró 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

La siguiente lista de reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos, está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y post-comercialización. Dentro de las distintas categorías, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezamientos con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Bronquitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, gripe, sinusitis, faringitis
	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias, candidiasis vulvo-vaginal, candidiasis oral
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, tráqueales y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo, congestión nasal, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal, fisura anal, náuseas, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, eccema, eritema, sudoración nocturna, acné
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Espasmos musculares, dolor de espalda, debilidad muscular, fatiga, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia, Fatiga
	Poco frecuentes	Reacción en el lugar de infusión (incluyendo: dolor e irritación en el lugar de la infusión), reacción relacionada con la infusión, escalofríos, sensación de frío

### *Experiencia Post-Comercialización*

Se han reportado casos de anafilaxia cuya frecuencia es desconocida.

### **Descripción De Reacciones Adversas Seleccionadas**

#### *Reacciones Relacionadas Con La Infusión*

En los ensayos controlados GEMINI I y II, el 4 % de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como reacción relacionada con la infusión (RRI). Ningún Término Preferido individual notificado como RRI se produjo en una tasa superior al 1 %. La mayoría de las RRI fueron de intensidad leve a moderada y < 1 % provocaron la interrupción del tratamiento de estudio. Las RRI se resolvieron generalmente sin intervención o con intervención mínima después de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron durante las primeras 2 horas. De los pacientes que presentaron reacciones relacionadas con la infusión, los tratados con vedolizumab tuvieron más reacciones relacionadas con la infusión durante las dos primeras horas que los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión no fueron serias y se produjeron durante la infusión o durante la primera hora después de completarse la misma.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente con enfermedad de Crohn durante la segunda infusión (los síntomas notificados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción cutánea y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca) que se trató satisfactoriamente mediante la interrupción de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona administrada por vía intravenosa. En los pacientes a los que se les administró vedolizumab en las semanas 0 y 2 seguido de placebo, no se observó ningún aumento en la tasa de RRI al reanudar el tratamiento con vedolizumab después de la pérdida de respuesta.

#### *Infecciones*

En los estudios controlados GEMINI I y II, la tasa de infecciones fue de 0,85 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con vedolizumab una vez desaparecida la infección.

En los estudios controlados GEMINI I y II, la tasa de infecciones serias fue de 0,07 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Con el tiempo, no se produjo un aumento significativo en la tasa de infecciones serias.

En los estudios abiertos y controlados en adultos con vedolizumab, se notificaron infecciones serias, que incluyen tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y celulitis por citomegalovirus.

#### *Inmunogenicidad*

En los estudios controlados GEMINI I y II, vedolizumab mostró una tasa de inmunogenicidad del 4 % (56 de 1.434 pacientes que recibieron tratamiento continuado con vedolizumab tuvieron un resultado positivo para anticuerpos anti-vedolizumab en algún momento durante el tratamiento). Nueve de cada 56 pacientes fueron positivos de forma persistente (positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en dos o más visitas del estudio) y 33 desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-vedolizumab.

La frecuencia de anticuerpos anti-vedolizumab detectados en pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab (aproximadamente cinco vidas medias después de la última dosis) fue de aproximadamente el 10 % en GEMINI I y II.

En los ensayos controlados GEMINI I y II, el 5 % (3 de 61) de los pacientes que tuvieron un evento adverso considerado por el investigador como RRI dieron positivo de forma persistente para anticuerpos anti-vedolizumab.

En general, no hubo correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab y la respuesta clínica o los eventos adversos. Sin embargo, el número de pacientes que desarrolló anticuerpos anti-vedolizumab fue demasiado limitado como para obtener una conclusión definitiva.

#### *Neoplasias Malignas*

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un aumento del riesgo a desarrollar neoplasias malignas como consecuencia del tratamiento con vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

#### **Sobredosis**

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 veces la dosis recomendada). No se observó toxicidad limitante de la dosis en los ensayos clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

#### **Propiedades Farmacológicas**

##### **Acción Farmacológica**

Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que se expresa mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión a  $\alpha_4\beta_7$  de ciertos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular adreína de la mucosa 1 (MAdCAM-1), pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y desempeña un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal. Vedolizumab no se une a las integrinas  $\alpha_4\beta_1$  y  $\alpha_E\beta_7$  ni inhibe su función.

La integrina  $\alpha_4\beta_7$  se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T colaboradores de memoria que migran preferentemente al tracto gastrointestinal (GI) y causan la inflamación que es característica de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las cuales son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto GI de origen inmunológico. Vedolizumab reduce la inflamación gastrointestinal en pacientes con colitis ulcerosa. La inhibición de la interacción entre la  $\alpha_4\beta_7$  y MAdCAM-1 con vedolizumab evita la migración de linfocitos T colaboradores de memoria a través del endotelio vascular al tejido parenquimatoso en primates no humanos e induce un incremento reversible de 3 veces en el número de estas células en sangre periférica. El precursor murino de vedolizumab alivió la inflamación gastrointestinal en ratas cabeza de algodón, un modelo de colitis ulcerosa.

En sujetos sanos, en pacientes con colitis ulcerosa o con enfermedad de Crohn, vedolizumab no eleva el nivel de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos T citotóxicos y B colaboradores, linfocitos T colaboradores de memoria totales, monocitos o linfocitos citolíticos naturales en sangre periférica y no se observa leucocitosis.

Vedolizumab no afectó la vigilancia inmunitaria ni la inflamación del sistema nervioso central en encefalomielitis autoinmune experimental en primates no humanos, un modelo de esclerosis

múltiple. Vedolizumab no afectó la respuesta inmunitaria a una estimulación antigénica en la dermis y el músculo. Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### **Efectos Farmacodinámicos**

En los ensayos clínicos con vedolizumab en un rango de dosis de 2 a 10 mg/kg, se observó un grado de saturación > 95 % en los receptores de  $\alpha_4\beta_7$  de los subconjuntos de linfocitos circulantes implicados en la vigilancia inmunitaria del intestino.

Vedolizumab no afectó a la migración de  $CD4^+$  y  $CD8^+$  al SNC, lo que quedó demostrado por la ausencia de modificación de la relación  $CD4^+/CD8^+$  en el líquido cefalorraquídeo antes y después de la administración de vedolizumab en voluntarios sanos. Estos datos son coherentes con las investigaciones en primates no humanos, que no detectaron efectos sobre la vigilancia inmunitaria del sistema nervioso central.

#### **Farmacocinética**

Se ha estudiado la farmacocinética después de dosis múltiples y únicas de vedolizumab en sujetos sanos y en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave o enfermedad de Crohn.

##### *Absorción*

En los pacientes a los que se administró 300 mg de vedolizumab mediante infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, las concentraciones séricas promedio en la semana 6 fueron de 27,9 mcg/ml ( $DE \pm 15,51$ ) en colitis ulcerosa y de 26,8 mcg/ml ( $DE \pm 17,45$ ) en la enfermedad de Crohn. A partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab cada ocho o cuatro semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones séricas promedio en estado basal fueron de 11,2 mcg/ml ( $DE \pm 7,24$ ) y de 38,3 mcg/ml ( $DE \pm 24,43$ ), respectivamente. En los pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones séricas promedio en estado basal fueron de 13,0 mcg/ml ( $DE \pm 9,08$ ) y de 34,8 mcg/ml ( $DE \pm 22,55$ ), respectivamente.

##### *Distribución*

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que el volumen de distribución de vedolizumab es de aproximadamente 5 litros. No se ha evaluado la unión de vedolizumab a proteínas plasmáticas. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal terapéutico y no es esperable que se una a proteínas plasmáticas. Vedolizumab no atraviesa la barrera hematoencefálica después de la administración intravenosa. No se detectó vedolizumab en el líquido cefalorraquídeo de sujetos sanos después de la administración de 450 mg por vía intravenosa.

##### *Eliminación*

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que vedolizumab tiene un clearance total corporal de aproximadamente 0,157 l/día y una vida media plasmática de 25 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que aunque el nivel de albumina es bajo, un mayor peso corporal, el tratamiento previo con fármacos anti-TNF y la presencia de anticuerpos anti-vedolizumab pueden aumentar el clearance de vedolizumab, la magnitud de estos efectos no se considera clínicamente relevante.

##### *Linealidad*

Vedolizumab mostró una farmacocinética lineal a concentraciones séricas superiores a 1 mcg/ml.

##### *Poblaciones Especiales*

La edad no influye en el clearance de vedolizumab en pacientes con colitis ulcerosa y

enfermedad de Crohn según los análisis de farmacocinética poblacional. No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de vedolizumab.

### Eficacia Clínica

#### *Colitis ulcerosa*

La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación en la escala Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 52 (GEMINI I). Los pacientes reclutados habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o el antagonista del TNF $\alpha$  infliximab (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores.

Para la evaluación de los criterios de valoración de eficacia en la semana 6, 374 pacientes fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (3:2) a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  respecto a valor basal, acompañada de una disminución adicional en la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  punto o en la subpuntuación absoluta de sangrado rectal  $\leq 1$  punto) en la semana 6. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

**Tabla 2. Resultados de eficacia de GEMINI I en la semana 6**

Criterio de valoración	Placebo N = 149	Vedolizumab N = 225
Respuesta clínica	26 %	47 %*
Remisión clínica <sup>§</sup>	5 %	17 % <sup>†</sup>
Cicatrización de la mucosa <sup>‡</sup>	25 %	41 % <sup>‡</sup>

\*p < 0,0001

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup>Remisión clínica: puntuación en la escala Mayo completa  $\leq 2$  puntos sin subpuntuación individual > 1 punto

<sup>‡</sup>Cicatrización de la mucosa: subpuntuación endoscópica en la escala Mayo  $\leq 1$  punto

El efecto beneficioso de vedolizumab sobre la respuesta clínica, remisión y cicatrización de la mucosa, fue observado tanto en pacientes sin exposición previa a antagonistas del TNF $\alpha$  como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ .

En el ensayo GEMINI I, dos cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 373 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada ocho semanas, 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas, o placebo cada cuatro semanas. A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica y estaban recibiendo corticosteroides comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. El criterio de valoración de eficacia primario fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la Tabla 3 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de GEMINI I en la semana 52**

Criterio de valoración de eficacia	Placebo N = 126*	Vedolizumab cada 8 semanas N = 122	Vedolizumab cada 4 semanas N = 125
Remisión clínica	16 %	42 % <sup>†</sup>	45 % <sup>†</sup>
Respuesta clínica duradera <sup>†</sup>	24 %	57 % <sup>†</sup>	52 % <sup>†</sup>
Cicatrización de la mucosa <sup>†</sup>	20 %	52 % <sup>†</sup>	56 % <sup>†</sup>
Remisión clínica sostenida <sup>‡</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>‡</sup>
Remisión clínica sin corticosteroides <sup>‡</sup>	14 %	31 % <sup>§</sup>	45 % <sup>†</sup>

\*El grupo del placebo incluye a aquellos sujetos que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2, y fueron aleatorizados para recibir placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

<sup>†</sup>p < 0,0001

<sup>‡</sup>p < 0,001

<sup>§</sup>p < 0,05

<sup>†</sup>Respuesta clínica duradera: respuesta clínica en las semanas 6 y 52

<sup>‡</sup>Remisión clínica duradera: remisión clínica en las semanas 6 y 52

<sup>‡</sup>Remisión clínica sin corticosteroides: pacientes que tomaban corticosteroides orales en el inicio del estudio que interrumpieron los corticosteroides a partir de la semana 6 y que estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes fue n = 72 con placebo, n = 70 con vedolizumab cada ocho semanas, y n = 73 con vedolizumab cada cuatro semanas

Los análisis exploratorios proporcionan datos adicionales sobre las subpoblaciones clave estudiadas. Aproximadamente un tercio de los pacientes habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ . Entre estos pacientes, el 37 % de quienes recibían vedolizumab cada ocho semanas, el 35 % de quienes recibían vedolizumab cada cuatro semanas y el 5 % de quienes recibían placebo lograron la remisión clínica en la semana 52. Las mejoras en la respuesta clínica duradera (47 %, 43 %, 16 %), cicatrización de la mucosa (42 %, 48 %, 8 %), remisión clínica sostenida (21 %, 13 %, 3 %) y remisión clínica sin corticosteroides (23 %, 32 %, 4 %) se observaron en la población que había fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  y que fueron tratados con vedolizumab cada ocho semanas, vedolizumab cada cuatro semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada cuatro semanas. La respuesta clínica en las semanas 10 y 14 usando las puntuaciones parciales de la escala Mayo se logró en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (32 % y 39 % respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con placebo (15 % y 21 % respectivamente).

A los pacientes que perdieron respuesta con vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada ocho semanas se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 25 % de los pacientes en las semanas 28 y 52.

A los pacientes que lograron respuesta clínica después de recibir vedolizumab en las semanas 0 y 2, y después fueron aleatorizados para tratamiento con placebo (de la semana 6 a la semana 52) y sufrieron pérdida de respuesta, se les permitió participar en el estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 45 % de los pacientes en la semana 28 y el 36 % de los pacientes en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, los beneficios del tratamiento con vedolizumab según la evaluación de la puntuación parcial en la escala Mayo, la remisión clínica y la respuesta clínica se observaron durante un período de hasta 348 semanas.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario de enfermedad intestinal inflamatoria (IBDQ), un instrumento específico de la enfermedad, y SF-36 y EQ-5D, que son instrumentos de medición generales. Los análisis exploratorios mostraron mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab que fueron significativamente mayores en comparación con el grupo de placebo en las semanas 6 y 52 en las puntuaciones del EQ-5D y EQ-5D VAS, todas las subescalas del IBDQ (síntomas intestinales, función sistémica, función emocional y función social), y todas las subescalas del SF-36, incluido el resumen del componente físico (PCS) y el resumen del componente mental (MCS).

### **Enfermedad de Crohn**

La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave (puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] de 220 a 450) fue evaluada en dos estudios (GEMINI II y III). Los pacientes enrolados habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o antagonistas del TNF $\alpha$  (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de corticosteroides, inmunomoduladores y antibióticos.

El Estudio GEMINI II fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que los criterios de valoración de eficacia se evaluaron en las semanas 6 y 52. Los pacientes (n = 368) fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (3:2) a recibir dos dosis de 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. Los dos criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes en remisión clínica (definida como puntuación del CDAI  $\leq$  150 puntos) en la semana 6 y la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada (definida como una disminución  $\geq$  100 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al valor basal) en la semana 6 (ver Tabla 4).

El ensayo GEMINI II incluía dos cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica (definida como una disminución  $\geq$  70 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al valor basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada ocho semanas, 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas, o placebo cada cuatro semanas. Los pacientes que mostraron respuesta clínica en la semana 6 comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver Tabla 5).

El Estudio GEMINI III fue un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$  (incluidos pacientes no respondedores primarios), así como en la población total, que también incluía pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ . Los pacientes (n = 416), de los que aproximadamente un 75 % habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ , fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1) a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0, 2, y 6. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$ . Como se indica en la Tabla 4, aunque el criterio de valoración primario no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.



**Tabla 4. Resultados de eficacia de los estudios GEMINI II y III en las semanas 6 y 10**

Criterio de valoración del estudio	Placebo	Vedolizumab
<b>Estudio GEMINI II</b>		
Remisión clínica, semana 6		
Global	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Sin tratamiento previo con antagonistas(s) del TNF $\alpha$	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Respuesta clínica mejorada, semana 6		
Global	26 % (n = 148)	31 % <sup>†</sup> (n = 220)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Sin tratamiento previo con antagonistas(s) del TNF $\alpha$	30 % (n = 76)	42 % (n = 109)
Cambio en la PCR sérica desde el nivel basal hasta la semana 6, mediana (mcg/ml)		
Global <sup>‡</sup>	-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
<b>Estudio GEMINI III</b>		
Remisión clínica, semana 6		
Global <sup>‡</sup>	12 % (n = 207)	19 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ <sup>¶</sup>	12 % (n = 157)	15 % <sup>§</sup> (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Remisión clínica, semana 10		
Global	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ <sup>¶,‡</sup>	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Remisión clínica sostenida <sup>#</sup>		
Global	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ <sup>¶,‡</sup>	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Respuesta clínica mejorada, semana 6		
Global <sup>^</sup>	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ <sup>¶</sup>	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$ <sup>^</sup>	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

\*p < 0,05

<sup>†</sup> no estadísticamente significativo

<sup>‡</sup> criterio de valoración secundario que debe considerarse exploratorio por el procedimiento pre especificado de prueba estadística

<sup>§</sup> no estadísticamente significativo, por lo que el resto de los criterios de valoración no fueron analizados estadísticamente

<sup>¶</sup> n = 157 para placebo y n = 158 para vedolizumab

<sup>#</sup> Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10

<sup>^</sup> Criterio de valoración exploratorio

**Tabla 5. Resultados de eficacia de GEMINI II en la semana 52**

	Placebo N = 153*	Vedolizumab cada 8 semanas N = 154	Vedolizumab cada 4 semanas N = 154
Remisión clínica	22 %	39 % <sup>†</sup>	36 % <sup>‡</sup>
Respuesta clínica mejorada	30 %	44 % <sup>‡</sup>	45 % <sup>‡</sup>
Remisión clínica sin corticosteroides <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>‡</sup>	29 % <sup>‡</sup>
Remisión clínica duradera <sup>¶</sup>	14 %	21 %	16 %

\*El grupo de placebo incluye a aquellos sujetos que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2, y fueron aleatorizados para recibir placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

<sup>†</sup> p < 0,001

<sup>‡</sup> p < 0,05

<sup>§</sup> Remisión clínica sin corticosteroides: pacientes que tomaban corticosteroides orales al inicio del estudio que interrumpieron los corticosteroides a partir de la semana 6 y que estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes fue n = 82 con placebo, n = 82 con vedolizumab cada ocho semanas y n = 80 con vedolizumab cada cuatro semanas

<sup>¶</sup> Remisión clínica duradera: remisión clínica en el ≥ 80 % de las visitas del estudio, incluida la visita final (semana 52)

Se llevaron a cabo análisis exploratorios para evaluar los efectos de los inmunomoduladores y los corticosteroides concomitantes sobre la inducción de la remisión con vedolizumab. El tratamiento combinado, especialmente con corticosteroides concomitantes, pareció ser más eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn frente al tratamiento con vedolizumab solo o con inmunomoduladores concomitantes, donde se observó una menor diferencia en la tasa de remisión con respecto al placebo. La tasa de remisión clínica en el estudio GEMINI II en la semana 6 fue del 10 % (diferencia respecto al placebo del 2 %, IC del 95 %: -6, 10) al administrarse sin corticosteroides frente al 20 % (diferencia respecto al placebo del 14 %, IC del 95 %: -1, 29) al administrarse con corticosteroides concomitantes. En el estudio GEMINI III, en las semanas 6 y 10 las tasas de remisión clínica fueron respectivamente del 18 % (diferencia respecto al placebo del 3 %, IC del 95 %: -7, 13) y del 22% (diferencia respecto al placebo del 8 %, IC del 95 %: -3, 19) al administrarse sin corticosteroides frente a una tasa del 20 % (diferencia respecto al placebo del 11 %, IC del 95 %: 2, 20) y del 35 % (diferencia respecto al placebo del 23 %, IC del 95 %: 12, 33) respectivamente al administrarse con corticosteroides concomitantes. Estos efectos se observaron con independencia de que se administrasen o no inmunomoduladores de forma concomitante.

Los análisis exploratorios proporcionan datos adicionales sobre las subpoblaciones clave estudiadas. En el ensayo GEMINI II, aproximadamente la mitad de los pacientes habían fracasado previamente al tratamiento con antagonistas de TNF $\alpha$ . Entre estos pacientes, el 28 % de quienes recibían vedolizumab cada ocho semanas, el 27 % de quienes recibían vedolizumab cada cuatro semanas y el 13 % de quienes recibían placebo lograron la remisión clínica en la semana 52. La respuesta clínica mejorada se logró en el 29 %, 38 % y 21 %, respectivamente, y la remisión clínica sin corticosteroides se logró en el 24 %, 16 % y 0 %, respectivamente.

Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 en el ensayo GEMINI II continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada cuatro semanas. La respuesta clínica mejorada se observó en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab, 16 % y 22 % respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo, 7 % y 12 %, respectivamente. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en los momentos indicados. Los análisis de la

remisión clínica en la semana 52 en pacientes que eran no respondedores en la semana 6 pero que lograron una respuesta en las semanas 10 o 14, indican que los pacientes con enfermedad de Crohn no respondedores pueden beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10.

A los pacientes que presentaron pérdida de respuesta a vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada ocho semanas en el ensayo GEMINI II se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23 % de los pacientes en la semana 28 y en el 32 % en la semana 52.

A los pacientes que lograron respuesta clínica después de recibir vedolizumab en las semanas 0 y 2, y después fueron aleatorizados a tratamiento con placebo (durante un periodo de 6 a 52 semanas) y presentaron pérdida de respuesta, se les permitió entrar en el estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada cuatro semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 46 % de los pacientes en la semana 28 y en el 41 % en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, se observó remisión clínica y respuesta clínica en pacientes durante un periodo de hasta 348 semanas.

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada cuatro semanas y cada ocho semanas en el ensayo GEMINI II, que fueron significativamente mayores en comparación con el grupo de placebo desde el inicio del estudio a la semana 52 en las puntuaciones del EQ-5D y EQ-5D VAS, la puntuación total del IBDQ y las subescalas del IBDQ de síntomas intestinales y función sistémica.

#### **Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

#### **Datos Preclínicos Sobre Seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios con vedolizumab en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico, y no existen modelos de respuesta farmacológica a los anticuerpos monoclonales. En una especie con respuesta farmacológica (monos cynomolgus), no hubo evidencia de hiperplasia celular o inmunomodulación sistémica que pudieran estar potencialmente asociadas con la oncogénesis en los estudios de toxicidad de 13 y 26 semanas. Además, no se observó ningún efecto de vedolizumab sobre la tasa de proliferación o citotoxicidad de una línea celular humana tumoral que expresaba la integrina  $\alpha\beta_7$  in vitro.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus, pero, dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos, y la fertilidad masculina intacta que se observó en ratones que no expresan integrina  $\beta_7$ , no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

La administración de vedolizumab a monos cynomolgus preñadas durante la mayor parte de la gestación no evidenció efecto sobre la teratogenicidad y el desarrollo prenatal o postnatal en recién nacidos de hasta 6 meses de edad. En el día 28 post-parto, se detectaron niveles bajos de vedolizumab (<300 mcg/l) en la leche de 3 de 11 monos cynomolgus que fueron tratadas con una dosis de 100 mg/kg de vedolizumab cada 2 semanas y no en los animales que recibieron 10 mg/kg. Se desconoce si vedolizumab se excreta en la leche materna humana.

#### **Presentación**

Entyvio se presenta en envase conteniendo 1 vial.

Entyvio (Vedolizumab) 300 mg 1 vial, PhIL Based on CCDS V4.0

IF-2018-45505437 (APN) BGA#ANMAT

Sonia Sutedjo  
Directora Técnica  
página 76 de 164 M.M.N. 16071  
Takeda Pharma S.A.

**Precauciones Especiales De Conservación**

Guardar en heladera (2°C-8°C). Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la acción de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución reconstituida y diluida durante 12 horas a 20°C-25°C y 24 horas a 2°C-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. No congelar la solución diluida o reconstituida. Si no se usa de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas. Estas 24 horas pueden incluir hasta 12 horas a 20°C-25°C; si se prolonga la conservación, ésta debe realizarse a 2°C-8°C.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por Hospira, Inc. - Kansas, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en:

Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

Alternativamente por Delpharm Novara SRL, Cerano, Italia

Importado y distribuido por:

Takeda Pharma S.A., Trovador 4890, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664

Fecha de la última revisión: .....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Prospecto ENTYVIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:35:46 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:35:48 -03'00'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ENTYVIO®

#### VEDOLIZUMAB 300 mg

#### Polvo Para Concentrado Para Solución Para Infusión

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera Usted tener. La parte final de la sección de Posibles efectos adversos incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos. Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene importante información para Usted.

- Guarde este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Su médico le entregará una tarjeta de alerta para pacientes para que conserven durante todo el tiempo del tratamiento.
- Ante cualquier inconveniente con el producto, Usted puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

#### Contenido de este prospecto:

- Qué es Entyvio® y para qué se utiliza
- Qué necesita saber antes de que le administren Entyvio®
- Cómo le administrarán Entyvio®
- Posibles efectos adversos
- Conservación de Entyvio®
- Contenidos del envase e información adicional

#### 1. Qué es Entyvio® y para qué se utiliza

Entyvio® contiene la sustancia activa vedolizumab. El vedolizumab pertenece a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales (MAb). El vedolizumab bloquea a una proteína en la superficie de los glóbulos blancos (leucocitos) que causan la inflamación en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, de modo que la inflamación se reduce.

Entyvio® se utiliza para tratar los signos y síntomas en adultos con:

- Colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave

#### Colitis Ulcerosa:

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde satisfactoriamente o tiene intolerancia a dichos medicamentos, su médico puede darle Entyvio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

#### Enfermedad de Crohn:

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto gastrointestinal. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde

satisfactoriamente o tiene intolerancia a dichos medicamentos, su médico puede darle Entyvio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

## 2. Qué necesita saber antes de que le administren Entyvio®

### No le deben administrar Entyvio®:

- si es alérgico a vedolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene una infección activa grave, por ejemplo tuberculosis, septicemia, gastroenteritis grave o infección del Sistema nervioso.

### Advertencias y Precauciones:

Cuando reciba este medicamento por primera vez y durante el curso del tratamiento, incluido los periodos entre dosis, **informe a su médico o enfermera inmediatamente si:**

- Experimenta visión borrosa, visión doble o pérdida de la visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. todos estos síntomas podrían corresponder a una complicación cerebral grave y **potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Tiene una **infección** o sospecha que pueda tenerla, si experimenta escalofríos, temblores, tos persistente o fiebre alta. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no son tratadas.
- Experimenta signos de una **reacción alérgica** u otra **reacción a la infusión** como silbidos, dificultad para respirar, habones, picazón, hinchazón o mareos. Estos pueden ocurrir durante o después de la infusión. Para mayor información, lea sección sobre infusión y reacciones alérgicas en la Sección de Posibles Efectos Adversos.
- Va a aplicarse alguna **vacuna** o se aplicó una vacuna recientemente. **Entyvio®** puede alterar la forma en que responde a una vacuna.
- Tiene **cáncer**, informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle **Entyvio®**.
- No se siente nada mejor, dado que el vedolizumab puede tardar hasta 14 semanas en actuar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn muy activa.

### Niños y Adolescentes:

**Entyvio®** no se recomienda en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información relacionada al uso de esta medicación en esta población.

### Uso de Entyvio® con otros medicamentos

Dígale a su médico o enfermera si Usted está tomando, ha tomado recientemente o está por tomar cualquier otro medicamento.

**Entyvio®** no debe ser administrado junto con otros medicamentos biológicos supresores del sistema inmunitario, ya que se desconocen los efectos que se pueden producir.

Si Usted ha recibido anteriormente natalizumab (un medicamento utilizado para tratar la esclerosis múltiple) o rituximab (un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y de la artritis reumatoidea) dígame a su médico, quien decidirá si le indica **Entyvio®**.

### Embarazo y Lactancia

Si Usted está embarazada, piensa que está embarazada o está planeando estarlo, hable de esto con su médico antes de comenzar el tratamiento con **Entyvio®**.

No se conocen los efectos de Entyvio® sobre el embarazo. Por este motivo, no se recomienda la administración de Entyvio® durante el embarazo a excepción de que Usted y su médico hayan decidido que el beneficio para Usted claramente supera los riesgos eventuales para Usted y para el bebé.

Si Usted es una mujer en edad fértil, se le recomendará que no quede embarazada durante el tratamiento con Entyvio®. Deberá utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y por al menos 4 meses y medio después de recibir la última dosis.

Avísele a su médico si está amamantando o planificando hacerlo. Se ha detectado vedolizumab en la leche materna.

#### Conducción y Uso de Máquinas:

Esta medicación puede tener un efecto mínimo sobre su habilidad para conducir o utilizar máquinas. Un pequeño número de pacientes se han sentido mareados luego del tratamiento con Entyvio®. Si se siente mareado, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

#### Cómo administrar Entyvio®

- Su médico o enfermera le administrará el medicamento, mediante un sistema de perfusión con goteo en una de las venas del brazo (infusión intravenosa) durante unos 30 minutos.
- Durante las primeras dos infusiones, su médico o enfermera lo monitorearán de cerca durante la infusión y por aproximadamente 2 horas después de completada la misma. Para las infusiones subsecuentes, Usted será monitoreado durante la infusión y por una hora después de completada la misma.

#### Dosis y Frecuencia

El tratamiento con Entyvio® es el mismo para Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. La dosis recomendada es de 300 mg de Entyvio® administrados de la siguiente manera:

Número de tratamiento	Infusión	Intervalos entre infusiones
Tratamiento 1		Semana 0
Tratamiento 2		2 semanas después del tratamiento 1
Tratamiento 3		6 semanas después de tratamiento 1
Tratamientos posteriores		Cada 8 semanas

Su médico puede decidir cambiar el esquema de tratamiento basado en su respuesta a Entyvio®.

#### Si Usted se olvida o se pierde su infusión de Entyvio®

Si Usted se olvida o no pudo asistir a una cita para recibir la infusión, tome una nueva cita lo más pronto posible.

#### Si interrumpe el tratamiento con Entyvio®

No debe dejar de administrarse Entyvio® sin consultar con su médico.

Si Usted tiene alguna duda sobre el medicamento, consulte a su médico o enfermera.

### 3. Posibles Efectos Adversos

Al igual que con otros medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los sufran.

Los posibles efectos secundarios graves incluyen reacciones a la perfusión o reacciones alérgicas (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) e infecciones (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes).



Avise a su médico **inmediatamente** si nota alguno de los siguientes síntomas:

- Silbidos o dificultad para respirar
- habones
- Picazón de la piel
- hinchazón
- frecuencia cardíaca rápida
- sensación de malestar
- dolor en el sitio de la infusión
- enrojecimiento de la piel
- escalofríos o temblores
- fiebre alta o erupción cutánea

Otros efectos adversos que puede presentar durante el tratamiento con **Entyvio®**, se encuentran listados más abajo. Usted debe notificar a su médico **lo antes posible** si presenta alguno de los siguientes síntomas:

**Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes)**

- resfriado común
- dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza

**Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- fiebre
- infección respiratoria
- cansancio
- tos
- gripe
- dolor de espalda
- dolor de garganta
- sinusitis
- picor/prurito
- erupción cutánea y enrojecimiento
- dolor en las extremidades
- calambres musculares
- debilidad muscular
- infección de garganta
- gripe estomacal
- infección anal
- dolor anal
- heces duras
- estómago hinchado
- flatulencias
- tensión arterial alta
- entumecimiento o hormigueo
- ardor de estómago
- hemorroides
- nariz taponada
- sudoración nocturna

- eczema
- acné (espinillas)

**Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100)**

- Enrojecimiento y sensibilidad de los folículos pilosos
- Infecciones de boca y garganta por levaduras
- Infección vagina

**Reporte De Efectos Adversos:**

Si Usted presenta algún efecto adverso, avise a su médico o enfermera. Esto incluye todos los efectos adversos aún aquellos no presentes en este listado.

Además puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234. Su reporte puede ayudar a tener más información sobre la seguridad del medicamento.

**Conservación de Entyvio®:**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Entyvio® se administra por un médico o enfermera. Los pacientes no deben almacenarlo ni manipularlo.

No utilice este medicamento después de su fecha de vencimiento, la cual figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que figura en el envase.

Entyvio® es para un solo uso.

**Vial cerrado:** almacenar en la heladera (entre 2°C y 8°C). Mantenga el vial en el envase original a fin de proteger al medicamento de la luz.

**Solución Reconstituida/ Diluida**

Utilizar inmediatamente. Si esto no es posible, la solución puede almacenarse hasta un máximo de 12 horas a temperatura ambiente de no más de 25°C o hasta 24 horas en la heladera (2°C y 8°C) o durante 12 horas a temperatura ambiente y seguidamente durante 12 horas en la heladera. No congelar.

No utilice este medicamento si observa alguna partícula en la solución o decoloración previa a la administración.

Un medicamento no utilizado o descartado deberá desecharse de acuerdo a las normas locales.

**Contenido Del Envase y Otras Informaciones**

**Composición de Entyvio®**

El **principio activo** es vedolizumab. Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

Los **demás componentes** son: L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina, clóhidrato de L-arginina, sacarosa y polisorbato 80.

**Aspecto Del Producto y Contenido Del Envase**

Entyvio® es un polvo para concentrado para solución para infusión de color blanco o blanquecino que se proporciona en vial de vidrio con un tapón de goma y una tapa de plástico.

Cada envase de Entyvio® contiene 1 vial.

Elaborado por Hospira, Inc. - Kansas, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en:

Takeda Austria GmbH, Linz- Austria

Alternativamente por Depharm Novara SRL, Cerano, Italia

Entyvio® (vedolizumab) 300 mg Inj\_ Información para el Paciente\_CCDS V4.0\_Final

Página 5 de 6

IF-2018-45505437-APN-DGA#ANMAT

página 120 de 164

Sonia Suter  
Directora Técnica  
M.M.N° 16071  
Takeda Pharma S.A.

Importado y distribuido por:  
Takeda Pharma S.A., Tronador 4890, Buenos Aires – Argentina.  
Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664

Fecha de la última revisión: .....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** Info paciente ENTYVIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:35:34 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.19 20:35:35 -03'00'