



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-000827-23-6

---

VISTO el expediente 1-47-2002-000827-23-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. solicita autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO / VEDOLIZUMAB, Forma Farmacéutica: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 58.664.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información

para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO / VEDOLIZUMAB, Forma Farmacéutica: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, aprobada por Certificado N° 58.664 que constan como IF-2023-150514963-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-150514535-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-150514258-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.664 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000827-23-6

mdg

rp

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.01.06 11:08:02 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.06 11:08:04 -03:00

## 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., Estados Unidos.
- Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japón .
- Patheon Italia S.p.A, Italia.

Acondicionamiento secundario en:

Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

Importado y distribuido por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

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

Lote N°

Vto.:

## RÓTULO PRIMARIO

### ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada

Vía de administración Subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

**Contenido:** envase con una Jeringa prellenada\*

Conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). No congelar. Conservar en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Lote N°

Vto.:

\*la misma información aplica para los envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Jeringa prellenada) o 6 (6 envases de 1 Jeringa prellenada) Jeringas prellenadas.

## RÓTULO PRIMARIO

**ENTYVIO®**  
**VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL**  
**Solución inyectable en Lapicera prellenada**

Vía de administración Subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

**Contenido:** envase con una Lapicera prellenada\*

Conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). No congelar. Conservar en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Lote N°  
Vto.:

\* la misma información aplica para los envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Lapicera prellenada) o 6 (6 envases de 1 Lapicera prellenada) Lapiceras prellenadas

## RÓTULO SECUNDARIO

### ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada

Vía de administración Subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

**Contenido:** envase con una Jeringa prellenada\*

#### FÓRMULA

Cada Jeringa prellenada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 mL.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidrato, L-histidina, L-histidina monoclórhidrato, L-arginina clórhidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectable.

**Posología y Modo de Administración:** ver prospecto adjunto

**Conservación:** conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). No congelar. Conservar la Jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Si fuese necesario, la Jeringa prellenada puede permanecer fuera de la heladera en su envase original a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 7 días. No utilizar la Jeringa prellenada si permanece fuera de la heladera más tiempo del indicado previamente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.664

Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania.

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Lote N°

Vto.:

\* la misma información aplica para los envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Jeringa prellenada) o 6 (6 envases de 1 Jeringa prellenada) Jeringas prellenadas.

## RÓTULO SECUNDARIO

### ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Lapicera prellenada

Vía de administración Subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

**Contenido:** envase con una Lapicera prellenada\*

#### FÓRMULA

Cada Lapicera prellenada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 mL.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidrato, L-histidina, L-histidina monoclórhidrato, L-arginina clórhidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectable.

**Posología y Modo de Administración:** ver prospecto adjunto

**Conservación:** conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). No congelar. Conservar la Lapicera prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Si fuese necesario, la Lapicera prellenada puede permanecer fuera de la heladera en su envase original a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 7 días. No utilizar la Lapicera prellenada si permanece fuera de la heladera más tiempo del indicado previamente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.664

Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania.

Importado y comercializado por:

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Lote N°

Vto.:

\* la misma información aplica para los envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Lapicera prellenada) o 6 (6 envases de 1 Lapicera prellenada) Lapiceras prellenadas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

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

**Número:**

**Referencia:** Rotulos ENTYVIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:40:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:40:28 -03:00

**ENTYVIO®**  
**VEDOLIZUMAB 300 mg**  
**Polvo para concentrado para Solución para Infusión**

Venta Bajo Receta archivada

Industria Japonesa/Estadounidense/Italiana

### **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 de tipo IgG<sub>1</sub> producido en células de ovario de hámster chino (CHO) con tecnología de ADN recombinante.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo Farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos - Código ATC: L04AA33

### **INDICACIONES**

#### 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 $\alpha$ ).

#### Pouchitis

Entyvio® está indicado para el tratamiento de Pouchitis crónica activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa, y hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos.

### **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, enfermedad de Crohn y Pouchitis. 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 tífes 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 encefalomiелitis 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 (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Inmunogenicidad

Los anticuerpos contra vedolizumab pueden desarrollarse durante el tratamiento de vedolizumab, la mayoría de los cuales son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti vedolizumab está asociada con el aclaramiento aumentado de vedolizumab y con índices de remisión clínica inferiores.

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión tras la administración de vedolizumab en sujetos con anticuerpos anti vedolizumab.

#### **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

En los ensayos clínicos con vedolizumab intravenoso 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<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> al SNC, lo que quedó demostrado por la ausencia de modificación de la relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 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.

#### **EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD**

##### Colitis ulcerosa

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso 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 al 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 1 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

**Tabla 1. Resultados de eficacia de GEMINI I en la semana 6**

Criterio de valoración	Placebo N = 149	Vedolizumab IV 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

†p < 0,001

‡p < 0,05

§Remisión clínica: puntuación en la escala Mayo completa ≤ 2 puntos sin subpuntuación individual > 1 punto

¶Cicatrización de la mucosa: subpuntuación endoscópica en la escala Mayo ≤ 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 TNFα como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNFα.

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 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 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 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 52**

Criterio de valoración de eficacia	Placebo N = 126*	Vedolizumab IV cada 8 semanas N = 122	Vedolizumab IV 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	20 %	52 % <sup>†</sup>	56 % <sup>†</sup>
Remisión clínica sostenida <sup>#</sup>	9 %	20 % <sup>§</sup>	24 % <sup>‡</sup>
Remisión clínica sin corticosteroides*	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.

†p < 0,0001

‡p < 0,001

§p < 0,05

¶Respuesta clínica duradera: respuesta clínica en las semanas 6 y 52

#Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 52

\*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 8 semanas, y n = 73 con vedolizumab cada 4 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 TNFα. Entre estos pacientes, el 37 % de quienes recibían vedolizumab cada 8 semanas, el 35 % de quienes recibían vedolizumab cada 4 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 TNFα y que fueron tratados con vedolizumab cada 8 semanas, vedolizumab cada 4 semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 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 8 semanas se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 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 4 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 periodo de hasta 196 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 mediante el SF-36 y el EQ-5D, que son instrumentos de medición genéricos de calidad de vida. 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 intravenoso 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 2 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 2 dosis de 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. Los 2 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 3).

El estudio GEMINI II incluía 2 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 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 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 4).

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 3, aunque el criterio de valoración primario no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

**Tabla 3. Resultados de eficacia de los estudios GEMINI II y III en las semanas 6 y 10**

<b>Criterio de valoración del estudio</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vedolizumab IV</b>
<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

† no estadísticamente significativo

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

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

¶ n = 157 para placebo y n = 158 para vedolizumab

# Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10

^ Criterio de valoración exploratorio

**Tabla 4. Resultados de eficacia de GEMINI II en la semana 52**

	Placebo N = 153*	Vedolizumab IV cada 8 semanas N = 154	Vedolizumab IV 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 sostenida <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 8 semanas y n = 80 con vedolizumab cada 4 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 estudio 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 8 semanas, el 27 % de quienes recibían vedolizumab cada 4 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 estudio GEMINI II continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 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 8 semanas en el estudio GEMINI II se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 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 4 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 196 semanas.

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada 4 semanas y cada 8 semanas en el estudio GEMINI II, que fueron significativamente mayores en comparación con el grupo de placebo desde el nivel basal 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.

#### Pouchitis

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos con Pouchitis crónica se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 14 y 34 (EARNEST). Los pacientes reclutados se habían sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal (IPAA) por colitis ulcerosa al menos un año antes de la aleatorización y habían desarrollado Pouchitis activa crónica (definido como antibióticodependiente (recurrente) o antibiótico-refractario), con una puntuación basal de Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI, índice de actividad de Pouchitis) modificado  $\geq 5$  y una subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ . Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico concomitante con 500 mg de ciprofloxacina dos veces al día desde el inicio del tratamiento hasta la semana 4. Los pacientes recibieron ciclos adicionales de antibióticos durante el estudio según fuera necesario, incluso para los brotes de Pouchitis.

Los pacientes (n = 102) fueron aleatorizados (1:1) para recibir 300 mg de vedolizumab intravenoso o placebo intravenoso en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces, hasta la semana 30. La variable principal fue la remisión clínica (definida como una puntuación de mPDAI  $< 5$  y una reducción en la puntuación total de mPDAI de  $\geq 2$  puntos respecto al nivel basal) en la semana 14. La Tabla 5 muestra los resultados de la variable principal y secundaria en la semana 14 y la Tabla 6 muestra los resultados de las variables secundarias en la semana 34.

**Tabla 5. Eficacia de los resultados de EARNEST en la semana 14**

Criterio de valoración	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Diferencia Vedolizumab- Placebo (95% CI) [puntos porcentuales]
Remisión clínica*	9,8 %	31,4% <sup>†</sup>	21,6 (4,9; 37,5)
Remisión del PDAI <sup>‡</sup>	9,8 %	35,3%	25,5 (8,0; 41,4)
Respuesta clínica <sup>§</sup>	33,3%	62,7%	29,4 (8,0; 47,6)

\*Remisión clínica: puntuación de mPDAI  $< 5$  y una reducción de la puntuación total de mPDAI  $\geq 2$  puntos con respecto al nivel basal

<sup>†</sup>p  $< 0,05$

<sup>‡</sup>Remisión de PDAI: puntuación de PDAI  $< 7$  y una reducción en la puntuación de PDAI de  $\geq 3$  puntos con respecto al

nivel basal

§Respuesta clínica: reducción de la puntuación de mPDAI de  $\geq 2$  puntos con respecto al nivel basal

**Tabla 6. Eficacia de los resultados de EARNEST en la semana 34**

Criterio de valoración	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Diferencia Vedolizumab- Placebo (95% CI) [puntos porcentuales]
Remisión clínica*	17,6%	35,3%	17,6 (0,3; 35,1)
Remisión del PDAI‡	17,6%	37,3%	19,6 (1,9; 37,0)
Respuesta clínica§	29,4%	51,0%	21,6 (1,9; 39,8)

\*Remisión clínica: puntuación de mPDAI  $< 5$  y una reducción de la puntuación total de mPDAI  $\geq 2$  puntos con respecto al nivel basal

‡Remisión de PDAI: puntuación de PDAI  $< 7$  y una reducción en la puntuación de PDAI de  $\geq 3$  puntos con respecto al nivel basal

§Respuesta clínica: reducción de la puntuación de mPDAI de  $\geq 2$  puntos con respecto al nivel basal

Aproximadamente dos tercios de los pacientes habían recibido tratamiento previo (para colitis ulcerosa o Pouchitis) con antagonistas del TNF $\alpha$  (33 pacientes en el grupo de tratamiento con vedolizumab y 31 en el grupo placebo). Entre estos pacientes, el 33,3 % en el grupo de vedolizumab logró la remisión clínica en la semana 14 en comparación con el 9,7 % del grupo de placebo.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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. No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con Pouchitis, pero se espera que sea similar a la de 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 mínimas 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. En los estudios con vedolizumab intravenoso, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 o 4 semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones mínimas 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 mínimas 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 basados en los datos sobre la administración subcutánea e intravenosa indican que el clearance de vedolizumab es de aproximadamente 0,162 l/día (por vía de eliminación lineal) y una vida media plasmática de 26 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 y el tratamiento previo con fármacos anti-TNF 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 espera que la edad afecte el clearance de vedolizumab en pacientes con Pouchitis. No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de vedolizumab.

#### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

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

No se han realizado estudios con vedolizumab en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico, ya que 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  $\alpha_4\beta_7$  *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 knock-out que no expresan integrina  $\beta_7$ , no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

La administración de vedolizumab a monas 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 monas 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.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Entyvio® debe ser iniciado y supervisado por profesionales de la salud especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o Pouchitis (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Posología

##### Colitis ulcerosa

El régimen de dosificación recomendado de Entyvio® intravenoso es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.

El tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10 (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® intravenoso a 300 mg cada 4 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.

#### *Repetición del tratamiento*

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con Entyvio® intravenoso, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas (ver Sección Propiedades Farmacológicas). El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de 1 año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de reacciones adversas o relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab (ver Sección Reacciones Adversas).

#### Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de Entyvio® intravenoso es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.

Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse con una dosis de Entyvio® intravenoso en la semana 10 (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los pacientes que responden se debe continuar el tratamiento cada 8 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 Farmacológicas).

Los pacientes que hayan experimentado una disminución de la respuesta podrían beneficiarse con el aumento de la frecuencia de la administración de Entyvio® intravenoso a 300 mg cada 4 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® intravenoso, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas (ver Sección Propiedades Farmacológicas). El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de 1 año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de reacciones adversas o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab (ver Sección Reacciones Adversas).

#### Pouchitis

La pauta posológica recomendada de Entyvio® intravenoso es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.

El tratamiento con Entyvio® debe iniciarse a la vez que se administra el estándar de tratamiento con antibióticos (por ejemplo, cuatro semanas de ciprofloxacina) (ver Sección Propiedades Farmacológicas).

Se debe considerar la interrupción del tratamiento si no se observan evidencias del beneficio terapéutico en un plazo de 14 semanas tras el inicio del tratamiento con vedolizumab.

#### *Repetición del tratamiento*

No hay datos disponibles sobre la repetición del tratamiento en pacientes con Pouchitis.

#### Poblaciones Especiales

##### Población Pediátrica

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

##### 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 (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

#### Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática

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

#### 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 aséptica 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 % o 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.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Vedolizumab intravenoso 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. En las 2 primeras infusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la infusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las infusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la infusión.

### Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad

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

Si se produce una RRI 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) (ver Sección Contraindicaciones).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI de leve a moderada, se debe continuar con la infusión. Los médicos deben considerar el pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI 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 Farmacológicas).

Los médicos 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 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.

Vedolizumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa. Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

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 específico del 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.

#### 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 (ver sección Reacciones Adversas).

#### 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 o rituximab. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de Entyvio® en estos pacientes.

De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario.

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

#### Vacunas de microorganismos vivos y orales

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. No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual.

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.

#### Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- $\alpha$  (ver también Sección Propiedades Farmacológicas).

Los análisis exploratorios por subgrupos de los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn sugieren que, cuando se administra a pacientes que no han recibido un tratamiento concomitante con corticosteroides, vedolizumab puede ser menos eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn que en pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento concomitante con corticosteroides (con independencia de los inmunomoduladores concomitantes; ver Sección Propiedades Farmacológicas).

## **INCOMPATIBILIDADES**

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

## **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

Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver Sección Datos Preclínicos sobre seguridad).

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. Se desconoce el efecto que vedolizumab tiene sobre los bebés lactantes, y sobre la producción de leche. Un estudio sobre la lactancia con leche materna, en el que se analiza la concentración de vedolizumab en la leche de mujeres lactantes con colitis ulcerosa activa o enfermedad de Crohn, y tratadas con vedolizumab, determinó que la concentración de vedolizumab en la leche materna era de entre el 0,4 y el 2,2 % de la concentración sérica materna obtenida a partir de estudios históricos sobre vedolizumab. La dosis media estimada diaria de vedolizumab que recibía el bebé era de 0,02 mg/kg/día, lo que supone, aproximadamente, el 21 % de la dosis media diaria materna ajustada según el peso corporal.

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 (ver Sección Datos Preclínicos sobre seguridad).

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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

## **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.

En pacientes adultos con Pouchitis, vedolizumab se ha administrado conjuntamente con antibióticos (ver Sección Propiedades Farmacológicas). No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con Pouchitis (ver Sección Propiedades Farmacocinéticas).

No se ha estudiado el efecto de vedolizumab sobre la farmacocinética de otros medicamentos que se administran habitualmente de forma concomitante.

### Vacunas

Las vacunas de microorganismos vivos, en particular las vacunas orales de microorganismos vivos, se deben utilizar con precaución cuando sean administradas de manera simultánea con vedolizumab (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más común son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, pirexia, fatiga, tos y artralgia.

También se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (con síntomas como disnea, broncoespasmos, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca) en pacientes tratados con vedolizumab.

### Tabla de reacciones adversas

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.

**Tabla 7. Reacciones adversas**

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Neumonía, infección por <i>Clostridium difficile</i> , bronquitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, gripe, sinusitis, faringitis, herpes zóster
	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias, candidiasis vulvo-vaginal, candidiasis oral
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafiláctica, Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo, congestión nasal, tos
	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal, fisura anal, náuseas, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia, hemorroides, hemorragia rectal*
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, Reacción relacionada con la infusión* (astenia* y malestar en el pecho*), Reacción en la zona de infusión (que incluye: dolor en la zona de infusión e irritación en el

		lugar de infusión)
	Poco frecuentes	Escalofríos, sensación de frío
*Notificado en el estudio de Pouchitis EARNEST		

#### Descripción de algunas Reacciones adversas

##### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos controlados GEMINI I y II (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), el 4 % de los pacientes tratados con vedolizumab intravenoso y el 3 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción adversa definida por el investigador como reacción relacionada con la infusión (RRI) (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Ningún Término Preferido individual notificado como RRI se produjo en una tasa superior al 1 %. La mayoría de las RRI fueron de intensidad leve o 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 intravenoso tuvieron más reacciones relacionadas con la infusión durante las 2 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 una reacción adversa seria 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 intravenoso 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 intravenoso después de la pérdida de respuesta.

En el ensayo controlado EARNEST (Pouchitis) con vedolizumab intravenoso, 3 de cada 51 pacientes (el 5,9 %) del grupo tratado con vedolizumab y 2 de cada 51 pacientes (el 3,9 %) del grupo tratado con placebo experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida las reacciones relacionadas con la infusión (RRI). Los términos genéricos individuales incluían ulceración de la boca, hinchazón, edema periférico, malestar en el pecho, astenia, lesión renal aguda, trastorno obstructivo de las vías respiratorias y enrojecimiento de la piel. Todos los casos fueron de intensidad leve a moderada, ninguno se consideró grave y ninguno dio lugar a la discontinuación del estudio.

##### Infecciones

En los estudios controlados GEMINI I y II (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) con vedolizumab intravenoso, 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 con vedolizumab intravenoso, 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 el ensayo controlado EARNEST (Pouchitis) con vedolizumab intravenoso, solo 1 de cada 51 pacientes (el 2,0 %) del grupo tratado con vedolizumab experimentó una infección grave de gastroenteritis. Este paciente fue hospitalizado en observación, se recuperó y completó el estudio.

En los estudios abiertos y controlados (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) en adultos con vedolizumab intravenoso, se notificaron infecciones serias, que incluyen tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por

citomegalovirus.

En los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), la tasa de infecciones en los pacientes tratados con vedolizumab con un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> fue superior a la registrada en los pacientes con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

En los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), se registró una incidencia ligeramente superior de infecciones serias en los pacientes tratados con vedolizumab expuestos a tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , en comparación con aquellos que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ .

#### 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.

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234.

### **SOBREDOSIS**

En los ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosas 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.

### **PRESENTACIÓN**

Entyvio® se presenta en envase conteniendo 1 vial.

### **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 FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

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

Elaborado por:

- Hospira Inc., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos.

- Takeda Pharmaceutical Company Limited, 4720 Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502 Japón .

- Patheon Italia S.p.A, 2° Trav. SX Via Morolense,5 03013 Ferentino (FR), Italia.

Acondicionamiento secundario en: Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

Importado y distribuido por: Takeda Argentina S.A., Av. del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

D.T.: Farm. Sonia Sutter  
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión:  
Disposición N°:  
Ccads/ccsi: EU SmPC/CCDS V7

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada Solución inyectable en Lapicera prellenada

Vía de administración Subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

##### **Entyvio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada**

Cada Jeringa prellenada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 mL.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidrato, L-histidina, L-histidina monoclóridato, L-arginina clorhidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectable.

##### **Entyvio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Lapicera prellenada**

Cada Lapicera prellenada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 mL.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidrato, L-histidina, L-histidina monoclóridato, L-arginina clorhidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectable.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG<sub>1</sub> producido en células de ovario de hámster chino (CHO) con tecnología de ADN recombinante.

#### INDICACIONES

##### 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 sean 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 sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA33.

##### Mecanismo de acción

Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica 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 adhesina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 se expresa de manera principal en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo 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 tubo 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 y enfermedad de Crohn. 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 tífes cabeza de algodón, un modelo de colitis ulcerosa.

En sujetos sanos, 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 (ver sección *Advertencias y Precauciones*). Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

#### Inmunogenicidad

Los anticuerpos contra vedolizumab pueden desarrollarse durante el tratamiento de vedolizumab, la mayoría de los cuales son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti vedolizumab está asociada con el aclaramiento aumentado de vedolizumab y con índices de remisión clínica inferiores.

#### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos con vedolizumab intravenoso en un rango de dosis de 2 a 10 mg/kg, se observó un grado de saturación >95% en los receptores  $\alpha_4\beta_7$  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 no 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.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Colitis ulcerosa -vedolizumab para administración intravenosa*

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso 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 ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 52 (GEMINI 1). Los pacientes reclutados habían fracasado al menos a 1 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 las variables de eficacia en la semana 6, se aleatorizaron 374 pacientes en un diseño doble ciego (3:2) para recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. La variable principal 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 la 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 1 se muestran los resultados de las variables principales y secundarias evaluadas.

**Tabla 1. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 6**

Variables de eficacia	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&lt;0,0001

<sup>†</sup>p≤0,001<sup>‡</sup>p<0,05<sup>§</sup> Remisión clínica: puntuación completa de Mayo de ≤2 puntos y sin puntuación individual >1 punto.<sup>¶</sup> Cicatrización de la mucosa: Subpuntuación endoscópica de Mayo de ≤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 TNFα como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNFα.

En el ensayo GEMINI 1, 2 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 1 de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 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. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la tabla 2 se muestran los resultados de las variables principales y secundarias evaluadas.

**Tabla 2. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 52**

Variables de eficacia	Placebo n=126*	Vedolizumab IV cada 8 semanas n=122	Vedolizumab IV 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	20%	52% <sup>†</sup>	56% <sup>†</sup>
Remisión clínica duradera <sup>#</sup>	9%	20% <sup>§</sup>	24% <sup>‡</sup>
Remisión clínica libre de corticosteroides <sup>♦</sup>	14%	31% <sup>§</sup>	45% <sup>†</sup>

\*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 < 0,0001<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 libre de corticosteroides: pacientes que recibían corticosteroides orales al inicio del estudio, que los interrumpieron 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 8 semanas, y n= 73 con vedolizumab cada 4 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 8 semanas, el 35% de quienes recibían vedolizumab cada 4 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 duradera (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 8 semanas, vedolizumab cada 4 semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 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) comparado con los pacientes tratados con placebo (15% y 21%, respectivamente).

A los pacientes que perdieron respuesta con vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 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 4 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 periodo de hasta 196 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 genéricos. Los análisis exploratorios mostraron mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab que fueron significativamente mayores comparado 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).

#### Colitis ulcerosa -vedolizumab para administración subcutánea

La eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo 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 ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia en la semana 52 (VISIBLE 1). En VISIBLE 1, los pacientes reclutados (n= 383) habían fracasado al menos a 1 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 aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores.

Los pacientes con respuesta clínica al tratamiento abierto con vedolizumab intravenoso en la semana 6 se incluyeron en el estudio aleatorizado. Para la evaluación de las variables de eficacia en la semana 52, se aleatorizaron y trataron 216 pacientes (56,4%) de modo doble ciego (2:1:1) a 1 de las siguientes pautas posológicas: 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas, 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 semanas, o placebo.

Las características demográficas basales fueron similares en el grupo de pacientes tratados con vedolizumab y en el grupo de pacientes tratados con placebo. La puntuación basal en la escala de Mayo se encontraba entre 9 y 12 (colitis ulcerosa grave) en aproximadamente el 62% de los pacientes incluidos, y entre 6 y el 8 (colitis ulcerosa moderada) en aproximadamente el 38% de los pacientes incluidos.

La variable principal del estudio, remisión clínica, se definió como una puntuación en la escala Mayo completa  $\leq 2$  puntos en la semana 52, sin ninguna subpuntuación individual  $>1$  punto, en los pacientes con respuesta clínica al tratamiento de inducción con vedolizumab intravenoso en la semana 6. La respuesta clínica se definió como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30\%$  respecto a la basal, acompañada de una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$  punto o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal  $\leq 2$  puntos, sin ninguna subpuntuación individual  $>1$  punto.

En la tabla 3 se muestran los resultados de las variables principal y secundaria evaluadas.

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

Variable de eficacia <sup>a</sup>	Placebo <sup>b</sup> n=56	Vedolizumab	Vedolizumab	Estimación <sup>c</sup> de la diferencia de tratamiento (95% IC) Vedolizumab SC frente a placebo	Valor de p <sup>c</sup>
		SC 108 mg cada 2 semanas n=106	IV 300 mg cada 8 semanas n=54		
Remisión clínica <sup>d</sup>	14,3%	46,2%	42,6%	32,3 (19,7; 45,0)	p<0,001
Cicatrización mucosa <sup>e</sup>	21,4%	56,6%	53,7%	35,7 (22,1; 49,3)	p<0,001
Respuesta clínica duradera <sup>f</sup>	28,6%	64,2%	72,2%	36,1 (21,2; 50,9)	p<0,001
Remisión clínica duradera <sup>g</sup>	5,4%	15,1%	16,7%	9,7 (-6,6; 25,7)	p=0,076 (NS)
Remisión libre de corticosteroides <sup>h</sup>	8,3%	28,9%	28,6%	20,6 (-4,5; 43,7)	p=0,067 (NS)

<sup>a</sup>Las variables de eficacia se presentan en el orden en el que se realizaron los tests de secuencia fija para controlar el error de Tipo 1 error al 5%.

<sup>b</sup>En el grupo de pacientes tratados con placebo se incluyen los pacientes tratados con vedolizumab intravenoso en la semana 0 y en la semana 2, que se aleatorizaron para recibir placebo entre la semana 6 y la semana 52.

<sup>c</sup>La estimación de la diferencia de tratamiento y el valor de p de todas las variables de eficacia se basa en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel.

<sup>d</sup>Remisión clínica: puntuación en la escala Mayo completa  $\leq 2$  puntos, sin subpuntuación individual  $>1$  punto en la semana 52.

<sup>e</sup>Curación mucosa: subpuntuación endoscópica Mayo  $\leq 1$  punto.

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

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

<sup>h</sup>Remisión clínica libre de corticoesteroides: pacientes tratados con corticoesteroides basales por vía oral que habían interrumpido el tratamiento con éstos y se encontraban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes tratados con corticoesteroides al inicio fue de n = 24 en el grupo placebo, de n = 45 el grupo vedolizumab subcutáneo y de n = 21 el grupo vedolizumab intravenoso.

NS= no significativo (valor de p bilateral  $>0,05$ ).

Las variables de eficacia principal y secundarias se analizaron en los subgrupos de pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (37%; n = 80) y de pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  (63%; n = 136). En la tabla 4 se muestran los resultados de los pacientes del estudio tratados con placebo y con vedolizumab subcutáneo en estos subgrupos.

**Tabla 4. Resultados del estudio VISIBLE 1 en la semana 52 analizados en función de la respuesta al tratamiento anterior con antagonistas del TNF $\alpha$**

	Tratamiento cada 2 semanas	
	Placebo	Vedolizumab SC 108 mg
<b>Fracaso al tratamiento previo con antagonistas del TNF<math>\alpha</math></b>	n= 19	n= 39
Remisión clínica	5,3%	33,3%
Curación mucosa	5,3%	46,2%
Respuesta clínica duradera	15,8%	66,7%
Remisión clínica duradera	0%	2,6%
Remisión clínica libre de corticoesteroides <sup>a</sup>	8,3%	27,3%
<b>Sin tratamiento previo con antagonistas del TNF<math>\alpha</math></b>	n= 37	n= 67
Remisión clínica	18,9%	53,7%
Curación mucosa	29,7%	62,7%
Respuesta clínica duradera	35,1%	62,7%
Remisión clínica duradera	8,1%	22,4%
Remisión clínica libre de corticoesteroides <sup>b</sup>	8,3%	30,4%

<sup>a</sup> Los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  y recibieron corticoesteroides por vía oral al inicio del tratamiento fueron n= 12 en el grupo placebo y n= 22 en el grupo vedolizumab subcutáneo

<sup>b</sup> Los pacientes que no fueron tratados con antagonistas del TNF $\alpha$  y recibieron corticoesteroides por vía oral al inicio del tratamiento fueron n= 12 en el grupo placebo y n= 23 en el grupo vedolizumab subcutáneo.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), un instrumento específico de la enfermedad, y mediante el EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, incluido EQ 5D VAS), instrumento genérico de medición de calidad de vida. La productividad laboral se evaluó con arreglo al cuestionario sobre deterioro de la actividad y productividad laboral (WPAI-UC). Los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo mantuvieron las mejorías en las puntuaciones IBDQ, EQ-5D y WPAI-UC en la semana 52 en mayor medida que los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes que completaron el estudio VISIBLE 1 pudieron participar en un estudio de extensión abierto a fin de evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los pacientes del estudio VISIBLE 1 que no tuvieron respuesta clínica en la semana 6 recibieron una tercera dosis de vedolizumab 300 mg intravenoso en la semana 6. De los pacientes que recibieron una tercera dosis de vedolizumab 300 mg intravenoso en la semana 6, el 79,7% (114/143) tuvieron respuesta clínica en la semana 14. Los pacientes que tuvieron respuesta clínica en la semana 14 pudieron participar en el estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas. El 39,2% (40/102) de estos pacientes, alcanzó remisión clínica evaluada en función de la escala Mayo parcial en la semana 40 tras cambiar al tratamiento con vedolizumab subcutáneo (la escala Mayo parcial es un instrumento de medición estandarizado que incluye 3 de las 4 subescalas de la escala Mayo completa: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal y valoración general del médico).

Los pacientes del estudio VISIBLE 1 aleatorizados al grupo de tratamiento con vedolizumab intravenoso recibieron vedolizumab 300 mg intravenoso en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas hasta la semana 52. En la semana 52, estos pacientes participaron en el estudio abierto de extensión y recibieron vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas. La

remisión clínica, evaluada en función de la escala Mayo parcial, se mantuvo en el 77% de los pacientes en la semana 24 tras cambiar al tratamiento con vedolizumab subcutáneo en el estudio abierto de ampliación.

#### Enfermedad de Crohn -vedolizumab para administración intravenosa

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso 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 2 ensayos (GEMINI 2 y 3). Los pacientes incluidos habían fracasado al menos a 1 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 2 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que las variables 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 2 dosis de 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. Las 2 variables principales 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 nivel basal) en la semana 6 (ver tabla 5).

El ensayo GEMINI 2 incluía 2 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  $\geq$  7 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 1 de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. Los pacientes que mostraron respuesta clínica en la semana 6 comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver tabla 6).

GEMINI 3 fue un segundo ensayo 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 1 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 1 tratamiento convencional y que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ . Los pacientes (n= 416), de los que de forma aproximada 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. La variable principal 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 6, aunque la variable principal no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

**Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios GEMINI 2 y 3 en las semanas 6 y 10**

<b>Estudio</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vedolizumab IV</b>
<b>Estudio GEMINI 2</b>		
Remisión clínica, Semana 6		
Global	7% (n=148)	15%* (n=220)
Fracaso con el antagonista(s) TNF $\alpha$	4% (n=70)	11% (n=105)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	9% (n=76)	17% (n=109)
Respuesta clínica mejorada, Semana 6		
Global	26% (n=148)	31%† (n=220)
Fracaso con antagonista(s) TNF $\alpha$	23% (n=70)	24% (n=105)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	30% (n=76)	42% (n=109)
Cambio de la PCR sérica desde el nivel basal hasta la semana 6, mediana (mcg/mL)		
Global ‡	-0.5 (n=147)	-0.9 (n=220)
<b>Estudio GEMINI 3</b>		
Remisión clínica, Semana 6		
Global ‡	12% (n=207)	19% (n=209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ ¶	12% (n=157)	15%§ (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 $\alpha$ ¶:‡	12% (n=157)	27% (n=158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	16% (n=50)	35% (n=51)
Remisión clínica mantenida¶:#		
Global	8% (n=207)	15% (n=209)
Fracaso con antagonista(s) TNF $\alpha$ ¶:‡	8% (n=157)	12% (n=158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$	8% (n=50)	26% (n=51)
Respuesta clínica mejorada, Semana 6		
Global ^	23% (n=207)	39% (n=209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF $\alpha$ ‡	22% (n=157)	39% (n=158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF $\alpha$ ^	24% (n=50)	39% (n=51)

\* p &lt; 0,05

† no estadísticamente significativo.

‡ variable secundaria que debe considerarse exploratoria por el procedimiento preespecificado de prueba estadística.

§ no estadísticamente significativo, por lo que el resto de variables no fueron analizadas estadísticamente.

¶ n = 157 para placebo y n = 158 para vedolizumab.

# Remisión clínica mantenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10.

^ Variable exploratoria.

**Tabla 6. Resultados de eficacia de GEMINI 2 en la semana 52**

	Placebo n=153*	Vedolizumab IV cada 8 semanas n=154	Vedolizumab IV 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 libre de 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.

† p < 0,001

‡ p < 0,05

§ Remisión clínica libre de 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 8 semanas y n= 80 con vedolizumab cada 4 semanas

¶ 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 2 en la semana 6 fue del 10% (diferencia respecto a placebo del 2%, IC del 95%: -6, 10) al administrarse sin corticosteroides frente al 20% (diferencia respecto a placebo del 14%, IC del 95%: -1, 29) al administrarse con corticosteroides concomitantes. En el estudio GEMINI 3, en las semanas 6 y 10 las tasas de remisión clínica fueron respectivamente del 18 % (diferencia respecto a placebo del 3%, IC del 95%: -7, 13) y del 22% (diferencia respecto a placebo del 8%, IC del 95%: -3, 19) al administrarse sin corticosteroides frente a una tasa del 20% (diferencia respecto a placebo del 11%, IC del 95%: 2, 20) y del 35% (diferencia respecto a placebo del 23%, IC del 95%: 12, 33) 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 2, 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 8 semanas, el 27% de quienes recibían vedolizumab cada 4 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 libre de corticosteroides se logró en el 24%, 16% y 0%, respectivamente.

Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 en el ensayo GEMINI 2 continuaron

en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica mejorada se logró en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (16% y 22%, respectivamente), comparado 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 8 semanas en el ensayo GEMINI 2 se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 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 4 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 196 semanas.

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada 4 semanas y cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2, que fueron significativamente mayores comparado con el grupo de placebo desde el nivel basal 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.

#### Enfermedad de Crohn -vedolizumab para administración subcutánea

La eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación CDAI de 220 a 450) se demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en la semana 52 (VISIBLE 2). En VISIBLE 2, los pacientes reclutados (n= 644) habían respondido de manera inadecuada, perdido respuesta o experimentado intolerancia a 1 tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o a antagonistas del TNF $\alpha$  (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores.

Los pacientes con respuesta clínica al tratamiento abierto con vedolizumab intravenoso en la semana 6 se incluyeron en el estudio aleatorizado. Para la evaluación de las variables de eficacia en la semana 52, se aleatorizaron y trataron 409 pacientes (64%) de modo doble ciego (2:1) a 108 mg de vedolizumab subcutáneo (n= 275) o a placebo subcutáneo (n= 134) cada 2 semanas.

Las características demográficas basales fueron similares para el grupo de pacientes tratados con vedolizumab y en el grupo de pacientes tratados con placebo. La puntuación CDAI basal fue >330 (enfermedad de Crohn grave) en aproximadamente el 41% de los pacientes incluidos, y  $\leq$ 330 (enfermedad de Crohn moderada) en aproximadamente el 59% de los pacientes incluidos.

Al inicio de la semana 6, los pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución  $\geq$ 70 puntos en la puntuación CDAI con respecto a la puntuación basal) que recibían corticoesteroides tuvieron que iniciar un régimen con retirada gradual estos. La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$ 150) en la semana 52. Las variables de eficacia secundarias fueron la proporción de pacientes con respuesta clínica mejorada (disminución  $\geq$ 100 puntos en la puntuación CDAI con respecto a la puntuación basal) en la semana 52, la proporción de pacientes con remisión libre de corticoesteroides (pacientes tratados con corticoesteroides basales por vía oral que interrumpieron su administración y se encontraban en remisión clínica) en la semana 52, y la

proporción de pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  con remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$ 150) en la semana 52.

En la tabla 7 se muestran los resultados de las variables principal y secundaria evaluadas.

**Tabla 7. Resultados de eficacia de VISIBLE 2 en la semana 52**

Variable de eficacia*	Placebo <sup>†</sup> n=134	Vedolizumab SC 108 mg cada 2 semanas n=275	Estimación <sup>‡</sup> de la diferencia de tratamiento (95% IC) Vedolizumab SC frente a placebo	Valor de p <sup>‡</sup>
Remisión clínica <sup>§</sup>	34,3%	48,0%	13,7 (3,8; 23,7)	p=0,008
Respuesta clínica mejorada <sup>#</sup>	44,8%	52,0%	7,3 (-3,0; 17,5)	p=0,167 (NS)
Remisión clínica libre de corticoesteroides <sup>**</sup>	18,2%	45,3%	27,1 (11,9; 42,3)	p=0,002 <sup>††</sup>
Remisión clínica en pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$ <sup>††</sup>	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)	p=0,591 <sup>††</sup>

\*Las variables de eficacia se presentan en el orden en el que se realizaron los test de secuencia fija para controlar el error de Tipo 1 error al 5%.

<sup>†</sup> En el grupo de pacientes tratados con placebo se incluyen los pacientes tratados con vedolizumab intravenoso en la semana 0 y en la semana 2, y se aleatorizaron para recibir placebo entre la semana 6 y la semana 52.

<sup>‡</sup> La estimación de la diferencia de tratamiento y el valor de p de todas las variables de eficacia se basa en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel.

<sup>§</sup> Remisión clínica: puntuación CDAI  $\leq$ 150 en la semana 52.

<sup>#</sup> Respuesta clínica mejorada: disminución  $\geq$ 100 puntos en la puntuación CDAI en la semana 52 con respecto a la puntuación basal (semana 0).

<sup>\*\*</sup> Remisión clínica libre de corticoesteroides: pacientes tratados con corticoesteroides basales por vía oral que habían interrumpido su administración y se encontraban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes tratados con corticoesteroides al inicio fue de n= 44 en el grupo placebo y de n= 95 en el grupo vedolizumab subcutáneo.

<sup>††</sup> Remisión clínica (puntuación CDAI  $\leq$ 150 en la semana 52) en pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  (n= 63 en el grupo placebo; n= 107 en el grupo vedolizumab subcutáneo).

<sup>‡‡</sup> Valor de p nominal.

NS= no significativo (valor de p bilateral  $>$ 0,05).

Las variables de eficacia primaria y secundarias se analizaron en los subgrupos de pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  (42%; n= 170), de pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  (51%; n= 210) y de pacientes expuestos a tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , pero que no fracasaron al tratamiento (7%; n= 29). En las tablas 8 y 9 se muestran los resultados de los pacientes del estudio, tratados con placebo y con vedolizumab subcutáneo en estos subgrupos.

**Tabla 8. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  en VISIBLE 2**

Variable de eficacia	Placebo n=63	Vedolizumab SC 108 mg cada 2 semanas n=107	Diferencia de tratamiento (95 % IC) Vedolizumab SC frente a placebo
Remisión clínica	42,9%	48,6%	4,3 (-11,6; 20,3)
Respuesta clínica mejorada	47,6%	54,2%	4,4 (-11,6; 20,3)
Remisión libre de corticoesteroides**	18,2%	41,0%	22,8 (-3,2; 46,8)

\*\* Los pacientes naïve a antagonistas del TNF $\alpha$  que recibieron corticoesteroides basales por vía oral fueron n= 22 en el grupo placebo y n= 39 en el grupo vedolizumab subcutáneo.

**Tabla 9. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes que fracasaron al tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$  en VISIBLE 2**

Variable de eficacia	Placebo n=59	Vedolizumab SC 108 mg cada 2 semanas n=151	Diferencia de tratamiento (95 % IC) Vedolizumab SC frente a placebo
Remisión clínica	28,8%	46,4%	17,6 (3,8; 31,4)
Respuesta clínica mejorada	45,8%	49,0%	3,2 (-11,8; 18,2)
Remisión libre de corticoesteroides**	15,0%	46,2%	31,2 (5,2; 54,5)

\*\* Los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$  y recibieron corticoesteroides basales por vía oral fueron n= 20 en el grupo placebo y n= 52 en el grupo vedolizumab subcutáneo.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), un instrumento específico de la enfermedad, y mediante el EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, incluido EQ 5D VAS), instrumento genérico de medición de calidad de vida. La productividad laboral se evaluó mediante al cuestionario sobre deterioro de la actividad y productividad laboral (WPAI-UC). Los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo mantuvieron la mejoría en las puntuaciones IBDQ, EQ-5D y WPAI-UC en la semana 52 en mayor medida que los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes que completaron el estudio VISIBLE 2 pudieron participar en un estudio de extensión abierto a fin de evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del tratamiento con vedolizumab subcutáneo en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Se ha estudiado la farmacocinética tras 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 intravenoso mediante infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, las concentraciones mínimas séricas medias 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 enfermedad de Crohn. En los estudios con vedolizumab intravenoso, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 o 4 semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario 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 mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 13,0 mcg/mL (DE $\pm$  9,08) y de 34,8 mcg/mL (DE $\pm$  22,55), respectivamente.

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratados con vedolizumab subcutáneo en los ensayos clínicos, recibieron 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas a partir de la semana 6. En los pacientes con colitis ulcerosa las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 35,8 mcg/mL (DE  $\pm$  15,2) y en los pacientes con enfermedad de Crohn de 31,4 mcg/mL (DE  $\pm$  14,7). La biodisponibilidad del vedolizumab tras la administración de una única dosis de 108 mg por vía subcutánea con respecto a la administración por vía intravenosa de una única dosis fue, aproximadamente, del 75%. La mediana del período de tiempo necesario para lograr una concentración sérica máxima (tmax) fue de 7 días (intervalo de 3 a 14 días), y la concentración sérica máxima media (Cmax) fue de 15,4 mcg/mL (DE  $\pm$  3,2).

#### Distribución

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que el volumen de distribución de vedolizumab es de 5 litros, aproximadamente. No se ha evaluado la unión de vedolizumab a proteínas plasmáticas. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal terapéutico y no se espera que se una a proteínas plasmáticas.

Vedolizumab no atraviesa la barrera hematoencefálica tras su la administración intravenosa. No se detectó vedolizumab en el líquido cefalorraquídeo de sujetos sanos después de la administración de 450 mg intravenoso.

#### Eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional basados en los datos sobre la administración subcutánea e intravenosa indican que el clearance de vedolizumab es 0,162 L/día (por vía de eliminación lineal), aproximadamente la semivida plasmática es de 26 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que, aunque el bajo nivel de albúmina, mayor peso corporal y el tratamiento previo con fármacos anti-TNF 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.

### **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

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

No se han realizado estudios a largo plazo en animales con vedolizumab para evaluar su potencial carcinogénico, ya que 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  $\alpha_4\beta_7$  *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. 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 la integrina  $\beta_7$  de los ratones knock-out, no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

La administración de vedolizumab a monas 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 monas 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.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, (*ver sección Advertencias y Precauciones*). Se debe entregar a los pacientes el prospecto de Información para pacientes.

## **POSOLOGÍA**

### Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

La pauta posológica recomendada de vedolizumab subcutáneo como tratamiento de mantenimiento es de 108 mg administrados mediante inyección por vía subcutánea cada 2 semanas, tras al menos 2 infusiones por vía intravenosa. La primera dosis subcutánea debe administrarse en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, y cada 2 semanas a partir de entonces.

Con respecto a la pauta posológica por vía intravenosa, consulte la sección *Posología y Forma de administración* del Prospecto de Entyvio® 300 mg Polvo para Concentrado para Solución para Infusión.

No existen datos suficientes para determinar si aquellos pacientes que hayan experimentado una disminución en la respuesta al tratamiento de mantenimiento con vedolizumab subcutáneo se beneficiarían de un incremento de la frecuencia de administración.

No existen datos sobre la transición de pacientes de vedolizumab subcutáneo a vedolizumab intravenoso durante el tratamiento de mantenimiento.

En aquellos pacientes que respondan al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el tratamiento estándar.

### Repetición del tratamiento y dosis perdidas

Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab subcutáneo, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis subcutánea a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de 46 semanas sin que se observara un aumento evidente de las reacciones adversas o de reacciones en el lugar de la inyección al reiniciarse el tratamiento con vedolizumab subcutáneo (*ver sección Reacciones adversas*).

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto de la edad (*ver sección Propiedades Farmacocinéticas*).

#### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

#### Población pediátrica

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

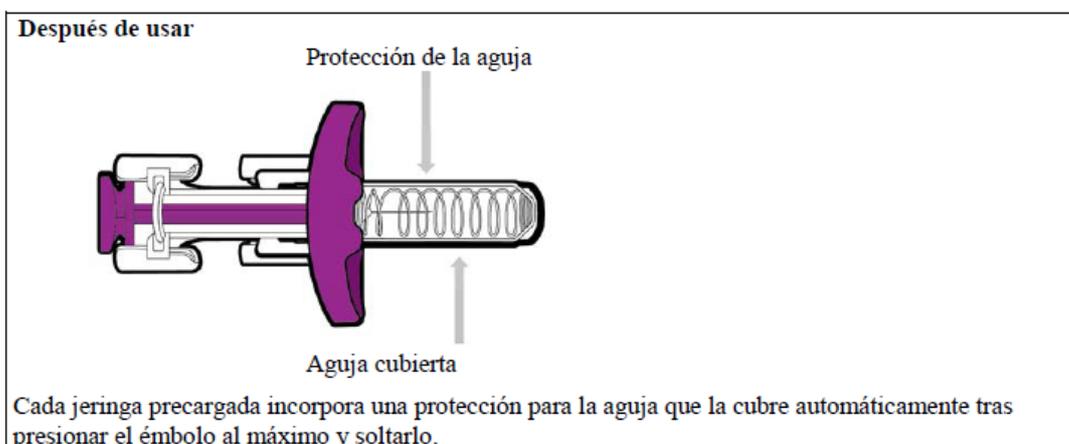
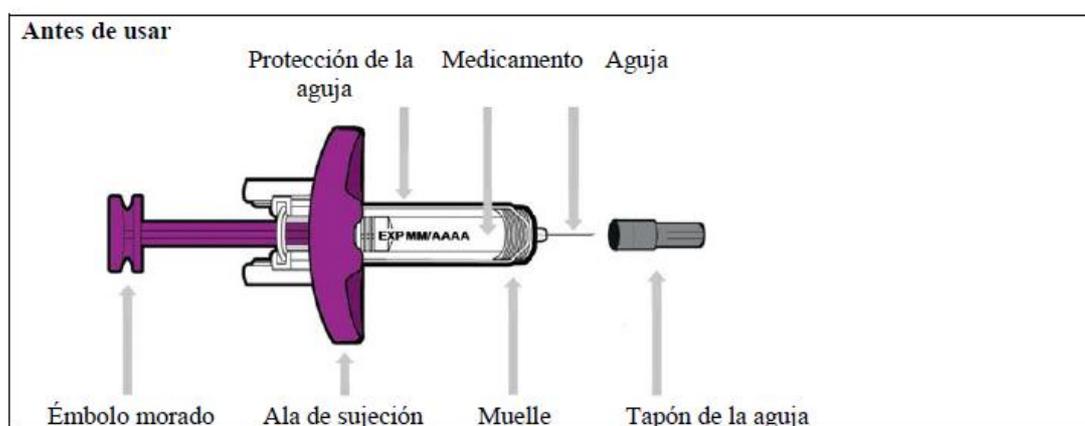
## MODO DE ADMINISTRACIÓN

La solución inyectable de Entyvio® subcutáneo se debe administrar solo mediante inyección por vía subcutánea (con Jeringa prellenada o con Lapicera prellenada). Cada Jeringa prellenada o Lapicera prellenada es para un solo uso.

Tras recibir la formación adecuada sobre la técnica correcta de inyección por vía subcutánea, el paciente podrá inyectarse por sí mismo vedolizumab subcutáneo si el médico así lo considera adecuado. También un cuidador puede realizar la inyección. A continuación, consulte las instrucciones de uso para más detalles sobre la administración con una Jeringa prellenada o una Lapicera prellenada.

## INSTRUCCIONES DE USO

### ENTYVIO® 108 mg/0,68 mL SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA DE UN SOLO USO



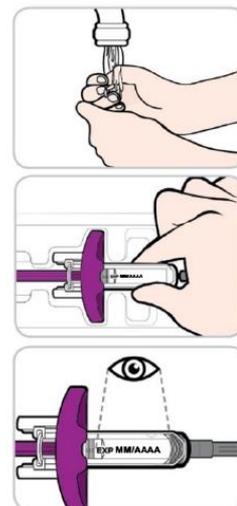
### 1) Coloque todo lo que necesita para proceder a la inyección sobre una superficie plana y limpia

- Saque el estuche de 1 Jeringa prellenada de la heladera.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si el cierre del estuche está roto o si falta.
  - Verifique la fecha de vencimiento (Vto.) indicada en el estuche.
  - **No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada ya ha pasado.
  - **No** utilizar en caso de congelación.

- Espere **30 minutos** a que la Jeringa prellenada adquiera la temperatura ambiente.
- **No** caliente la Jeringa prellenada de otro modo.
- **No** la esponga directamente a la luz del sol.
- **No** extraiga la Jeringa prellenada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
  - Un apósito con alcohol.
  - Una gasa o trozo de algodón.
  - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes.

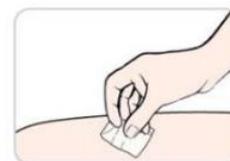
## 2) Abra y compruebe la Jeringa prellenada

- Lávese las manos
- Despegue el papel de la bandeja y extraiga la Jeringa prellenada por su cuerpo.
  - **No** toque el émbolo morado ni extraiga la Jeringa por esta parte.
  - **No** extraiga el tapón de la aguja hasta que esté listo para proceder a la inyección.
- Verifique que la Jeringa prellenada no esté dañada.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si alguna de sus partes está dañada.
- Compruebe la fecha de vencimiento indicada en la Jeringa prellenada.
  - **No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada en la Jeringa prellenada ha pasado.
- Compruebe el medicamento. Debe ser incoloro o presentar una tonalidad amarillenta.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si el medicamento está turbio o presenta partículas flotando
- Es posible que observe burbujas de aire en la Jeringa. Es normal.
  - **No** intente eliminar las burbujas de aire de la Jeringa prellenada.
  - **No** agitar.



## 3) Prepare la zona de inyección

- **Seleccione una zona de inyección** sobre su piel descubierta en 1 de las siguientes zonas.
  - Parte frontal de los muslos, o
  - Zona del estómago (abdomen), salvo en un área de 5 cm alrededor del ombligo, o
  - Parte posterior del brazo (únicamente si un cuidador administra la inyección).
- Para cada inyección utilice una nueva zona de inyección o un punto distinto dentro de la misma zona de inyección.
  - **No** proceda a la inyección en lunares, cicatrices, hematomas o piel dolorida, endurecida, enrojecida o dañada.
- Limpie la zona de inyección seleccionada con un apósito con alcohol. Deje que la piel se seque.
  - **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.



#### 4) Inyecte Entyvio®

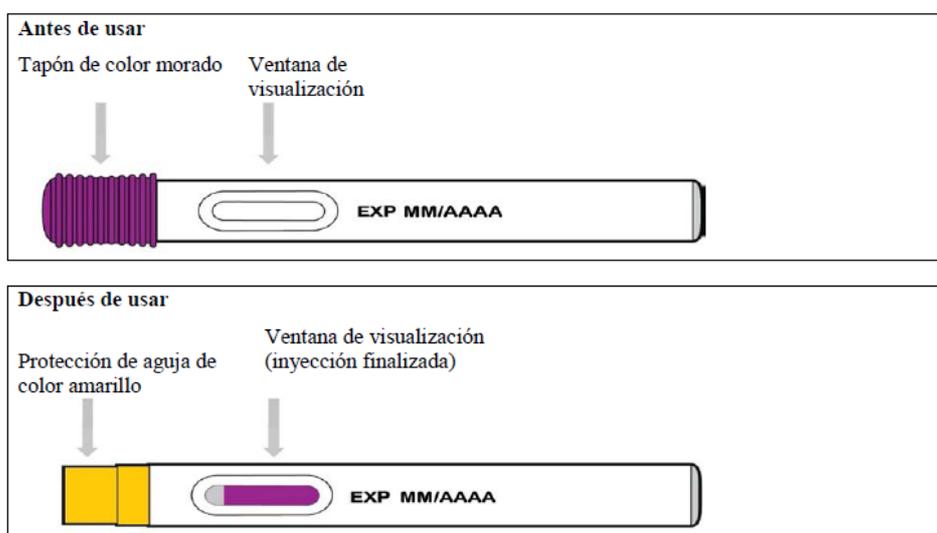
- Retire completamente el tapón de la aguja.
  - No** toque ni extraiga el émbolo de color morado.
  - Es posible que observe una gota de solución en el extremo de la aguja. Es normal.
  - No** toque ni vuelva a colocar el tapón en la aguja.
  - No** utilice una Jeringa prellenada si se ha caído.
  - No** utilice una Jeringa prellenada si la aguja está rota o doblada.
- Tire el tapón.
- Sostenga la Jeringa prellenada con 1 mano y pellizque la piel en la zona de inyección con la otra mano.
  - No** suelte la piel hasta que haya finalizado la inyección.
- Introduzca la aguja con un ángulo aproximado de **45 °** completamente en la zona pellizcada.
- Presione el émbolo todo lo que pueda** para administrar el medicamento.
  - No** suelte el émbolo y extraiga la aguja de la piel.
- Quite el pulgar del émbolo** para que la protección de la aguja se active y la cubra.
- Es posible que observe sangre alrededor de la zona de inyección. En ese caso, presione su piel con una gasa o trozo de algodón.



#### 5) Deseche el material utilizado

- Coloque la Jeringa prellenada utilizada en un contenedor resistente a pinchazos, como un contenedor para objetos punzantes, tras utilizarla.
  - Proceda a la eliminación del contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- El resto de material se puede eliminar en un contenedor doméstico.

### ENTYVIO® 108 mg/0,68 mL SOLUCIÓN INYECTABLE EN LAPICERA PRELLENADA DE UN SOLO USO

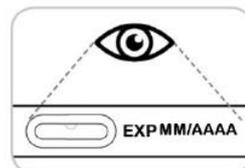


## 1) Coloque todo lo que necesita para proceder a la inyección sobre una superficie plana y limpia

- Saque el estuche de 1 Lapicera prellenada de la heladera.
  - **No** utilice la Lapicera prellenada si el cierre del estuche está roto o si falta.
  - Verifique la fecha de vencimiento (Vto.) indicada en el estuche.
    - **No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada ya ha pasado.
    - **No** utilizar en caso de congelación.
- Espere **30 minutos** a que la Lapicera prellenada adquiera la temperatura ambiente.
  - **No** caliente la Lapicera prellenada de otro modo.
  - **No** la exponga directamente a la luz del sol.
  - **No** extraiga la Lapicera prellenada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
  - Un apósito con alcohol.
  - Una gasa o trozo de algodón.
  - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes.

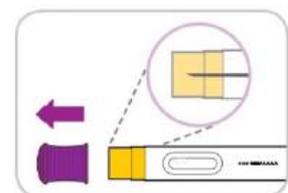
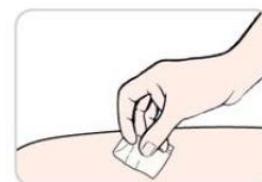
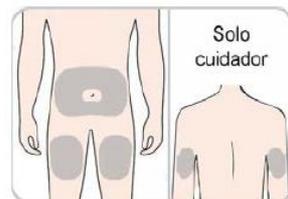
## 2) Abra y compruebe la Lapicera prellenada

- Lávese las manos
- Despegue el papel de la bandeja y extraiga la Lapicera prellenada
- Verifique que la Lapicera prellenada no esté dañada.
  - **No** utilice la Lapicera prellenada si alguna de sus partes está dañada.
- Compruebe la fecha de vencimiento indicada en la Lapicera prellenada.
  - **No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada en la Lapicera prellenada ha pasado.
- Compruebe el medicamento. Debe ser incoloro o presentar una tonalidad amarillenta.
  - **No** utilice la Lapicera prellenada si el medicamento está turbio o presenta partículas flotando.
- Es posible que observe burbujas de aire en la Lapicera. Es normal.
  - **No** agitar.



## 3) Prepare la zona de inyección

- **Seleccione una zona de inyección** sobre su piel descubierta en 1 de las siguientes zonas.
  - Parte frontal de los muslos, o
  - Zona del estómago (abdomen), salvo en un área de 5 cm alrededor del ombligo, o
  - Parte posterior del brazo (únicamente si un cuidador administra la inyección).
- Para cada inyección utilice una nueva zona de inyección o un punto distinto dentro de la misma zona de inyección.
  - **No** proceda a la inyección en lunares, cicatrices, hematomas o piel dolorida, endurecida, enrojecida o dañada.
- Limpie la zona de inyección seleccionada con un apósito con alcohol. Deje que la piel se seque.
  - **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.
- Retire el tapón de color morado y tírelo.



- **No** coloque ni presione con el pulgar, los otros dedos o la mano la protección de la aguja de color amarillo.
- **No** vuelva a colocar el tapón en la Lapicera prellenada.
- **No** utilice una Lapicera prellenada si se ha caído.

#### 4) Inyecte Entyvio®

- Sostenga la Lapicera prellenada de modo que pueda ver la ventana de visualización.
- Coloque la Lapicera prellenada en ángulo de 90 ° con respecto a la zona de inyección.
  - Asegúrese de que el **extremo de color amarillo esté orientado hacia la zona de inyección.**
  - **No** ejerza presión si no está preparado para proceder a la inyección.
- **Presione la Lapicera prellenada todo lo que pueda para iniciar la inyección.**
- **Sostenga y cuente hasta 10** mientras ejerce una presión constante. De este modo podrá administrar todo el medicamento.
  - Es posible que oiga 2 clics, uno al iniciar la inyección y otro, prácticamente, al finalizarla.
- **Asegúrese de que la ventana de visualización esté de color morado** antes de dejar de ejercer presión.
  - Observará un poco de color gris en la ventana. Es normal.
- Separe la Lapicera prellenada de la zona de inyección.
  - La protección de la aguja de color amarillo se accionará y bloqueará la aguja.
  - Si la ventana de visualización no se llena completamente, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico. Es posible que no haya recibido toda la dosis del medicamento.
- Es posible que observe sangre alrededor de la zona de inyección. En ese caso, presione su piel con una gasa o trozo de algodón.



#### 5) Deseche el material utilizado

- Coloque la Lapicera prellenada utilizada en un contenedor resistente a pinchazos, como un contenedor para objetos punzantes, tras utilizarla.
  - Proceda a la eliminación del contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- El resto de material se puede eliminar en un contenedor doméstico.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (*ver sección Advertencias y Precauciones*).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (*ver sección Reacciones adversas*).

Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la

administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (*ver sección Contraindicaciones*).

#### Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina  $\alpha_4\beta_7$ , selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

Los médicos 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 no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. 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.

Vedolizumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa (*ver sección Contraindicaciones*). Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía 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 específico del 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 sanitarios deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab, tal y como se indica en los materiales educativos para médicos, y considerar una derivación al neurólogo si se producen. 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.

#### 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 (*ver sección Reacciones adversas*).

#### 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 o rituximab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes.

De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

#### Vacunas de microorganismos vivos y orales

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con 3 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. Se recomienda que todos los pacientes hayan recibido todas las vacunas incluidas en las directrices de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo vacunas con microorganismos inactivados. No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual. La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

#### Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- $\alpha$  (*ver también sección Propiedades Farmacodinámicas*).

Los análisis exploratorios por subgrupos de los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn sugieren que, cuando se administra a pacientes que no han recibido un tratamiento concomitante con corticosteroides, vedolizumab puede ser menos eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn que en pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento concomitante con corticosteroides (con independencia de los inmunomoduladores concomitantes; *ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente, "exento de sodio".

### **INCOMPATIBILIDADES**

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

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis.

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (*ver sección Datos Preclínicos de Seguridad*).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de vedolizumab durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto.

#### Lactancia

Se ha detectado vedolizumab en la leche materna. Se desconoce el efecto que vedolizumab tiene sobre los bebés lactantes y sobre la producción de leche. Un estudio sobre la lactancia con leche materna, en el que se analiza la concentración de vedolizumab en la leche de mujeres lactantes con colitis ulcerosa activa o enfermedad de Crohn, y tratadas con vedolizumab, determinó que la concentración de vedolizumab en la leche materna era de entre el 0,4 y el 2,2 % de la concentración sérica materna obtenida a partir de estudios históricos sobre vedolizumab. La dosis media estimada diaria de vedolizumab que recibía el bebé era de 0,02 mg/kg/día, lo que supone, aproximadamente, el 21 % de la dosis media diaria materna ajustada según el peso corporal.

Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.

#### 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 (*ver sección Datos Preclínicos de Seguridad*).

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

La influencia de vedolizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña ya que se han notificado mareos en un número reducido de pacientes.

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios de interacciones.

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.

#### Vacunas

Las vacunas de microorganismos vivos, en particular las vacunas orales de microorganismos vivos, se deben utilizar con precaución cuando sean administradas de manera simultánea con vedolizumab (*ver sección Advertencias y Precauciones*).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más común son infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, gripe y sinusitis), dolor de cabeza, náuseas, piroxia, fatiga, tos y artralgia.

No se observaron diferencias relevantes desde el punto de vista clínico en el perfil de seguridad general ni en las reacciones adversas en pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo en comparación con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos realizados con vedolizumab intravenoso, a excepción de las reacciones en la zona de inyección (con administración vía subcutánea).

##### Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas, según el sistema de clasificación de órganos, está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y postcomercialización. 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.

**Tabla 10. Reacciones adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción/es adversa/s
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Neumonía Infección por <i>Clostridium difficile</i> Bronquitis Gastroenteritis Infección del tracto respiratorio superior

		Gripe Sinusitis Faringitis Herpes zóster
	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio Candidiasis vulvovaginal Candidiasis oral
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafiláctica Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo Congestión nasal Tos
	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal Fisura anal Náuseas Dispepsia Estreñimiento Distensión abdominal Flatulencia Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción Prurito Eccema Eritema Sudoración nocturna Acné
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	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 Reacción en la zona de infusión (que incluye: dolor en la zona de infusión e irritación en el lugar de infusión) Reacción relacionada con la infusión Reacciones en la zona de inyección#
	Poco frecuentes	Escalofríos Sensación de frío

#Solo administración por vía subcutánea.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### Reacciones en la zona de inyección

Se observaron reacciones en la zona de inyección (como dolor, edema, eritema o prurito) en el 5,1 % de los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo (análisis de seguridad integrado). Ninguna reacción requirió la interrupción del tratamiento del estudio ni cambios en el régimen de administración. La mayor parte de reacciones en la zona de inyección desaparecieron en un plazo de entre 1 y 4 días. No se observó anafilaxia tras la administración de vedolizumab subcutáneo.

### Infecciones

En los estudios controlados con vedolizumab intravenoso GEMINI 1 y 2, 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 en principio en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con vedolizumab una vez desaparecida la infección.

En los estudios controlados con vedolizumab intravenoso GEMINI 1 y 2, la tasa de infecciones graves 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 graves.

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

En los estudios clínicos con vedolizumab subcutáneo, la tasa de infecciones fue de 0,26 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab. Las infecciones más frecuentes observadas fueron nasofaringitis, infección respiratoria de vías altas, bronquitis y gripe.

En los estudios clínicos con vedolizumab subcutáneo, la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab subcutáneo.

En los estudios clínicos con vedolizumab subcutáneo e intravenoso, la tasa de infecciones en los pacientes tratados con vedolizumab con un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> fue superior a la observada en los pacientes con un IMC menor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

En los estudios clínicos con vedolizumab subcutáneo e intravenoso se registró una incidencia ligeramente superior de infecciones graves en los pacientes tratados con vedolizumab expuestos a tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ , en comparación con aquellos que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF $\alpha$ .

### Neoplasias malignas

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un aumento del riesgo a desarrollar neoplasias malignas a raíz 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.

## **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosa 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) 4654-6648/4658-7777
- Optativamente otros centros de Intoxicaciones

## PRESENTACIÓN

### Entyvio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada

La Jeringa prellenada de vedolizumab para uso subcutáneo es un sistema de administración monodosis desechable indicado para inyección manual. Cada Jeringa prellenada incorpora un dispositivo de seguridad automático que protege y bloquea la aguja tras finalizar la inyección.

Envases de 1 Jeringa prellenada y envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Jeringa prellenada) o 6 (6 envases de 1 Jeringa prellenada) Jeringas prellenadas.

### Entyvio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Lapicera prellenada

La Lapicera prellenada de vedolizumab para uso subcutáneo es un sistema de administración monodosis desechable indicado para su inyección mecánica. Cada Lapicera prellenada incorpora un dispositivo de seguridad automático que protege y bloquea la aguja tras retirar el dispositivo de la zona de inyección.

Envases de 1 Lapicera prellenada y envases múltiples de 2 (2 envases de 1 Lapicera prellenada) o 6 (6 envases de 1 Lapicera prellenada) Lapiceras prellenadas. Puede ser que no todas las presentaciones se comercialicen.

## CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). No congelar. Conservar la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Si fuese necesario, la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada pueden permanecer fuera de la heladera en su envase original a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 7 días. No utilizar la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada si permanecen fuera de la heladera más tiempo del indicado previamente.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

### ***“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”***

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.664

Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania.

Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

DT: Farm. Sonia Sutter

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión:

SmPC\_CCDS V6.0



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

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

**Número:**

**Referencia:** Prospecto ENTYVIO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:39:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:39:55 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 300 mg Polvo para concentrado para Solución para Infusión

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Guarde este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. Qué es Entyvio® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Entyvio®
3. Cómo le administrarán Entyvio®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Entyvio®
6. Contenidos del envase e información adicional

#### 1. QUÉ ES ENTYVIO® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

##### **Qué es Entyvio®**

Entyvio® contiene el principio activo “vedolizumab”. Vedolizumab pertenece a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales (MAb).

##### **Cómo funciona Entyvio®**

Entyvio® bloquea una proteína en la superficie de los glóbulos blancos (leucocitos) que causa la inflamación en la colitis ulcerosa, en la enfermedad de Crohn y en Pouchitis, de modo que la inflamación se reduce.

##### **Para qué está indicado Entyvio®**

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
- Pouchitis crónica activa de moderada a grave

##### Colitis Ulcerosa:

La colitis ulcerosa es una enfermedad que provoca la inflamación 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 recetarle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

##### Enfermedad de Crohn:

La enfermedad de Crohn es una enfermedad que provoca la inflamación del aparato digestivo. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde satisfactoriamente o tiene intolerancia a dichos medicamentos, su médico puede recetarle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

##### Pouchitis:

Pouchitis es una enfermedad que causa inflamación del revestimiento del reservorio que se creó durante una cirugía para tratar la colitis ulcerosa. Si tiene Pouchitis, es posible que primero le administren antibióticos. Si no responde lo suficientemente bien a los antibióticos, su médico puede recetarle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ENTIVIO®

### No utilice Entyvio®:

- si es alérgico a vedolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una infección activa grave, por ejemplo, tuberculosis, septicemia, vómitos y diarrea graves (gastroenteritis) o infección del Sistema nervioso.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir Entyvio®.

**Informe a su médico o enfermera inmediatamente** cuando reciba este medicamento por primera vez, durante el tratamiento y en los períodos entre dosis:

- Si experimenta visión doble, borrosa 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, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (**LMP**).
- Si tiene una **infección** o cree que tiene una infección, los signos pueden ser temblores, tos persistente o fiebre alta. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no son tratadas.
- Si 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 4.
- Si va a aplicarse alguna **vacuna** o se aplicó una vacuna recientemente. Entyvio® puede alterar la forma en que usted responde a una vacuna.
- Si tiene cáncer, informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®.
- Si 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 este grupo de edad.

### OTROS MEDICAMENTOS Y ENTIVIO®

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.

Informe a su médico si con anterioridad se le ha administrado:

- 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)

Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®

### EMBARAZO Y LACTANCIA

Si está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que podría estar embarazada o está planeando estarlo, hable de esto con su médico antes de comenzar el tratamiento con Entyvio®.

#### Embarazo

No se conocen los efectos de Entyvio® en mujeres embarazadas. Por este motivo, no se recomienda la administración de Entyvio® durante el embarazo. Usted y su médico deben

decidir si el beneficio para Usted es claramente superior al riesgo potencial para usted y su bebé.

Si es una mujer en edad fértil, se recomienda que evite quedarse embarazada durante el uso de Entyvio®. Debe utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y por al menos 4 meses y medio después de recibir la última dosis.

#### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de estarlo. Entyvio® pasa a la leche materna. No existe suficiente información relativa a los efectos que ello puede tener en su bebé y en la producción de leche. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con Entyvio®, para lo cual será necesario evaluar los beneficios de la lactancia para su bebé y los beneficios del tratamiento para usted.

### **CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS**

Los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas o herramientas son pequeños. Un pequeño número de pacientes se han sentido mareados luego de recibir Entyvio®. Si se siente mareado, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **3. CÓMO ADMINISTRAR ENTYVIO®**

#### **Cuánto Entyvio se le administrará**

El tratamiento con Entyvio® es el mismo para Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn y Pouchitis.

La dosis recomendada es de 300 mg de Entyvio® administrados de la siguiente manera:

Número de tratamiento (infusión)	Tiempo de tratamiento (infusión)
Tratamiento 1	0 semanas
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®.

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

#### **Si olvida o falta a una cita para recibir una 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 enfermero.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

#### **Efectos adversos graves**

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

- reacciones alérgicas (pueden afectar a 1 de cada 100 personas) – con signos como: silbidos o dificultad para respirar, habones, picazón de la piel, hinchazón, sensación de malestar, dolor en el sitio de la infusión, enrojecimiento de la piel
- infecciones (pueden afectar a 1 de cada 10 personas) – con signos como: escalofríos o temblores, fiebre alta o erupciones

### Otros efectos adversos

Usted debe notificar a su médico **lo antes posible** si presenta alguno de los siguientes síntomas:

#### Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes)

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

#### Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- neumonía
- infección bacteriana del intestino grueso por *Clostridium difficile*
- fiebre
- infección respiratoria
- cansancio
- tos
- gripe
- dolor de espalda
- dolor de garganta
- sinusitis
- picor/prurito
- erupción y enrojecimiento
- dolor en las extremidades
- calambres musculares
- debilidad muscular
- infección de garganta
- gripe estomacal
- infección anal
- dolor anal
- heces duras
- estomago hinchado
- flatulencias
- tensión arterial alta
- entumecimiento u hormigueo
- ardor de estómago
- hemorroides
- nariz taponada
- eczema
- sudoración nocturna
- acné (espinillas)
- sangrado rectal
- molestias en el pecho
- herpes zóster

#### Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- enrojecimiento y sensibilidad de los folículos pilosos
- infección de boca y garganta por levaduras
- infección vaginal
- visión borrosa (pérdida de la agudeza visual)

#### Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- reacción alérgica repentina y grave que puede causar dificultad para respirar, inflamación, aceleración del ritmo cardíaco, sudoración, bajada de tensión arterial, mareo, pérdida del conocimiento y desmayo (reacción anafiláctica y shock anafiláctico)

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- enfermedad pulmonar que provoca dificultad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial)

## COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. CONSERVACIÓN DE ENTIVIO®

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

Entyvio® se administra por un médico o enfermero. 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.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### 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.

### “MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

Elaborado por

- Hospira Inc., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos.

- Takeda Pharmaceutical Company Limited, 4720 Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502 Japón .

- Patheon Italia S.p.A, 2° Trav. SX Via Morolense, 5 03013 Ferentino (FR), Italia.

Acondicionamiento secundario en:  
Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

Importado y distribuido por:  
Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina  
D.T.: Farm. Sonia Sutter  
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión:  
Disposición N°:  
Ccds/ccsi: EU SmPC/CCDS V7

# PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

## ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada Solución inyectable en Lapicera prellenada

Vía de administración Subcutánea

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. Qué es Entyvio® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Entyvio®
3. Cómo usar Entyvio®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Entyvio®
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. QUÉ ES ENTYVIO® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

#### Qué es Entyvio®

Entyvio® contiene el principio activo “vedolizumab”. Vedolizumab pertenece a un grupo de medicamentos biológicos denominados anticuerpos monoclonales (MAb).

#### Cómo funciona Entyvio®

Entyvio® bloquea una proteína en la superficie de los glóbulos blancos (leucocitos) que causa la inflamación en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, de modo que se reduce la inflamación.

#### Para qué está indicado Entyvio®

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 que provoca la inflamación del intestino grueso. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera satisfactoria o no tolera dichos medicamentos, su médico puede prescribirle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

#### Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad que provoca la inflamación del aparato digestivo. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera satisfactoria o no tolera dichos medicamentos, su médico puede prescribirle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ENTYVIO®

### No use Entyvio®

- Si es alérgico a vedolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa grave, por ejemplo, tuberculosis, septicemia, vómitos o diarrea grave (gastroenteritis) o infección del sistema nervioso.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Entyvio®.

**Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente** cuando use este medicamento por primera vez, durante el tratamiento y en los periodos entre dosis:

- Si experimenta visión doble, borrosa o pérdida de visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (**LMP**).
- Si tiene una **infección**, o cree que tiene una infección -los signos pueden ser temblores, tos persistente o fiebre alta-. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no se tratan.
- Si experimenta signos de **una reacción alérgica** como silbidos, dificultad para respirar, habones, picores, hinchazón o mareos. Para información más detallada, consulte el apartado sobre reacciones alérgicas en la sección 4.
- Si va a recibir alguna **vacuna** o la ha recibido recientemente. Entyvio® puede afectar al modo en que usted responde a una vacuna.
- Si tiene cáncer, dígaselo a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®.
- Si 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 está recomendado para su uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información sobre la utilización de este medicamento en este grupo de edad.

### OTROS MEDICAMENTOS Y ENTYVIO®

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

Informe a su médico si con anterioridad se le ha administrado:

- Natalizumab (un medicamento indicado para la esclerosis múltiple) o
- Rituximab (un medicamento indicado para ciertos tipos de cáncer y la artritis reumatoide).

Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®.

### EMBARAZO Y LACTANCIA

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### Embarazo

Se desconocen los efectos de Entyvio® en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo. Usted y su médico deben decidir si el beneficio para usted es claramente superior al riesgo potencial para usted y su bebé.

Si es una mujer en edad fértil, se recomienda que evite quedarse embarazada durante el uso de Entyvio®. Debe utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos 4.5 meses y medio después de recibir la última dosis.

### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de estarlo. Entyvio® pasa a la leche materna. No existe suficiente información relativa a los efectos que ello puede tener en su bebé y en la producción de leche. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o el tratamiento con Entyvio®, para lo cual será necesario evaluar los beneficios de la lactancia para su bebé y los beneficios del tratamiento para usted.

### **CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS**

Los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas o herramientas son pequeños. Un número reducido de pacientes se han sentido mareados después de recibir Entyvio®. Si se siente mareado, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **Entyvio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. CÓMO USAR ENTYVIO®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consúlteles de nuevo.

Usted o su cuidador recibirán formación sobre el uso de las inyecciones bajo la piel (las inyecciones subcutáneas) de Entyvio®.

#### **Cuánto Entyvio® se le administrará**

El tratamiento con Entyvio® es el mismo para la colitis ulcerosa y para la enfermedad de Crohn.

La dosis recomendada es de 108 mg de Entyvio® administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 2 semanas, como tratamiento de mantenimiento, luego de al menos 2 infusiones por vía intravenosa.

- Al inicio del tratamiento, su médico le administrará las dosis iniciales de Entyvio® mediante un sistema de infusión con goteo en una de las venas del brazo (infusión intravenosa) durante unos 30 minutos.
- Tras al menos 2 infusiones intravenosas, podrá iniciar el tratamiento con Entyvio® mediante inyección subcutánea (mediante inyección bajo la piel). La primera inyección subcutánea se administrará en el momento de la siguiente infusión intravenosa programada, y cada 2 semanas a partir de entonces.

#### **Cómo inyectar Entyvio®**

Usted mismo puede administrarse las inyecciones subcutáneas o puede hacerlo un cuidador, tras recibir formación sobre ello. Al final de este prospecto encontrará instrucciones sobre cómo proceder a la inyección subcutánea.

#### **Si olvidó u omitió una inyección de Entyvio®**

Si olvida u omite una dosis, inyecte la siguiente dosis tan pronto como le sea posible y, a continuación, cada 2 semanas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Entyvio®**

No deje de usar Entyvio® sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Efectos adversos graves**

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

- Reacciones alérgicas (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes), con signos como silbidos o dificultad para respirar, habones, picor de la piel, hinchazón, sensación de malestar, dolor en el lugar de aplicación, enrojecimiento de la piel
- Infecciones (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), con signos como escalofríos o temblores, fiebre alta o erupciones

### Otros efectos adversos

Informe a su médico **lo antes posible** si nota alguno de los siguientes síntomas:

#### Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Resfriado común
- Dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza

#### Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Neumonía
- Infección bacteriana del intestino grueso por *Clostridium difficile*
- Fiebre
- Infección respiratoria
- Cansancio
- Tos
- Gripe
- Dolor de espalda
- Dolor de garganta
- Sinusitis
- Picor/prurito
- Erupción 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 u hormigueo
- Ardor de estómago
- Hemorroides
- Nariz taponada
- Eczema
- Sudoración nocturna
- Acné (espinillas)
- Reacciones en la zona de la inyección (dolor, hinchazón, eritema o picor)
- Herpes zóster

#### Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Enrojecimiento y sensibilidad de los folículos pilosos
- Infección de boca y garganta por levaduras
- Infección vaginal
- Visión borrosa (pérdida de la agudeza visual)

#### Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Reacción alérgica repentina y grave que puede causar dificultad para respirar, inflamación, aceleración del ritmo cardíaco, sudoración, bajada de tensión arterial, mareo, pérdida del conocimiento y desmayo (reacción anafiláctica y shock anafiláctico)

#### Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Enfermedad pulmonar que provoca dificultad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial)

## **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE EVENTOS ADVERSOS**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. CONSERVACIÓN DE ENTIVIO®**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Entivio® es para un solo uso.
- Conservar en la heladera (entre 2°C-8°C). Conservar la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada en el estuche original para protegerlo de la luz.
- Si fuese necesario, la Jeringa prellenada o Lapicera prellenada puede conservarse fuera de la heladera en su estuche original a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante 7 días, como máximo. No utilice la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada si lleva más de 7 días fuera de la heladera.
- No congelar. No exponer directamente a la luz del sol.
- No utilizar este medicamento si se observa presencia de partículas en el líquido o decoloración (debe ser incolora o presentar una tonalidad amarillenta) antes de la administración.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Entivio®**

El principio activo es vedolizumab. Cada Jeringa prellenada/Lapicera prellenada contiene 108 mg de vedolizumab. Los demás componentes son ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidrato, L-histidina, L-histidina monoclóhidrato, L-arginina clóhidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectable.

## **PRESENTACIONES, ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE**

### **Entivio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Jeringa prellenada**

- Entivio® es una solución inyectable incolora o de color amarillento que se proporciona en una Jeringa prellenada de vidrio con un dispositivo de seguridad automático que protege la aguja tras finalizar la inyección. La Jeringa cuenta con una protección de goma para la aguja, recubierta por una funda de plástico y un tapón de goma.
- Entivio® está disponible en un estuche con 1 Jeringa prellenada y en envases múltiples con 2 (2 x 1 Jeringas prellenadas) o 6 (6 x 1 Jeringas prellenadas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

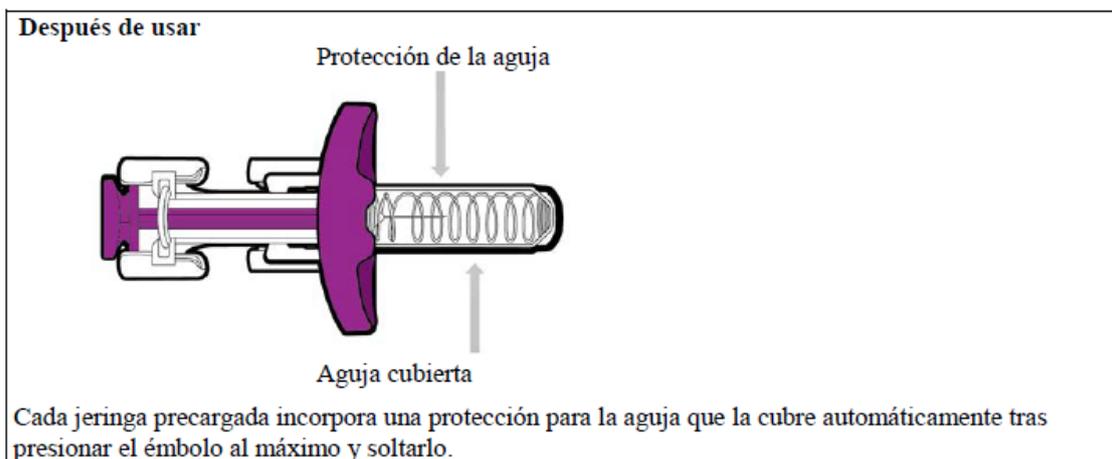
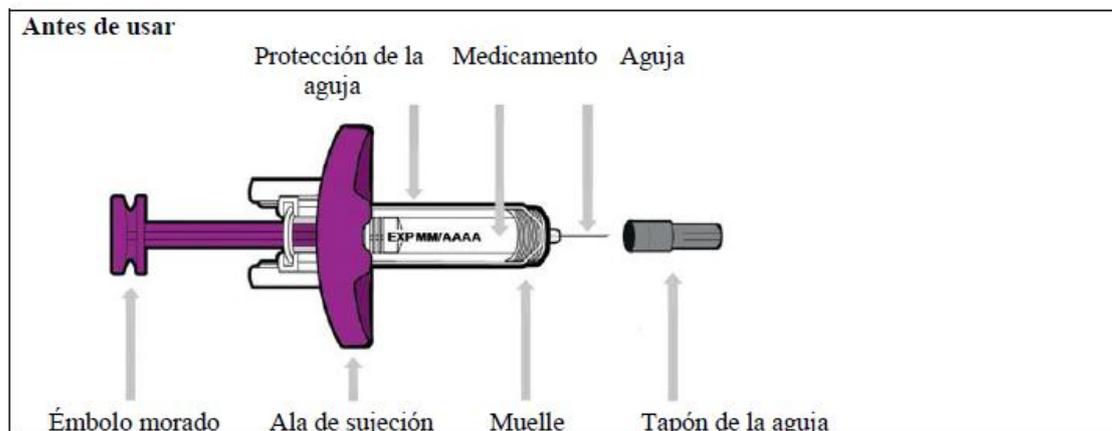
### **Entivio® 108 mg/0,68 mL Solución inyectable en Lapicera prellenada**

- Entivio® es una solución inyectable incolora o de color amarillento que se proporciona en una Lapicera prellenada de vidrio con un mecanismo de seguridad automático que protege y bloquea la aguja tras extraer el dispositivo de la zona de inyección
- Entivio® está disponible en un estuche con 1 Lapicera prellenada y en envases múltiples con 2 (2 x 1 Lapiceras prellenadas) o 6 (6 x 1 Lapiceras prellenadas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **INSTRUCCIONES DE USO**

Lea y siga estas instrucciones antes de proceder a la inyección. Su médico, enfermero o farmacéutico deben mostrarle cómo utilizar la Jeringa prellenada/Lapicera prellenada de Entyvio® antes de usarla por primera vez.

## ENTYVIO® 108 mg/0,68 mL SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA DE UN SOLO USO

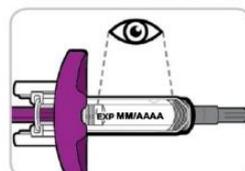


### 1) Coloque todo lo que necesita para proceder a la inyección sobre una superficie plana y limpia

- Saque el estuche de 1 Jeringa prellenada de la heladera.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si el cierre del estuche está roto o si falta.
  - Verifique la fecha de vencimiento (Vto.) indicada en el estuche.  
**No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada ya ha pasado.
  - **No** utilizar en caso de congelación.
- Espere **30 minutos** a que la Jeringa prellenada adquiera la temperatura ambiente.
  - **No** caliente la Jeringa prellenada de otro modo.
  - **No** la exponga directamente a la luz del sol.
  - **No** extraiga la Jeringa prellenada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
  - Un apósito con alcohol.
  - Una gasa o trozo de algodón.
  - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes.

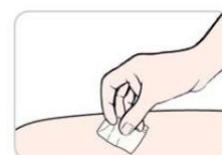
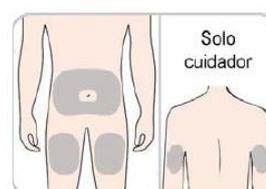
## 2) Abra y compruebe la Jeringa prellenada

- Lávese las manos
- Despegue el papel de la bandeja y extraiga la Jeringa prellenada por su cuerpo.
  - **No** toque el émbolo morado ni extraiga la Jeringa por esta parte.
  - **No** extraiga el tapón de la aguja hasta que esté listo para proceder a la inyección.
- Verifique que la Jeringa prellenada no esté dañada.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si alguna de sus partes está dañada.
- Compruebe la fecha de vencimiento indicada en la Jeringa prellenada.
  - **No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada en la Jeringa prellenada ha pasado.
- Compruebe el medicamento. Debe ser incoloro o presentar una tonalidad amarillenta.
  - **No** utilice la Jeringa prellenada si el medicamento está turbio o presenta partículas flotando.
- Es posible que observe burbujas de aire en la Jeringa. Es normal.
  - **No** intente eliminar las burbujas de aire de la Jeringa prellenada.
  - **No** agitar.



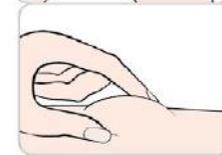
## 3) Prepare la zona de inyección

- **Seleccione una zona de inyección** sobre su piel descubierta en 1 de las siguientes zonas.
  - Parte frontal de los muslos, o
  - Zona del estómago (abdomen), salvo en un área de 5 cm alrededor del ombligo, o
  - Parte posterior del brazo (únicamente si un cuidador administra la inyección).
- Para cada inyección utilice una nueva zona de inyección o un punto distinto dentro de la misma zona de inyección.
  - **No** proceda a la inyección en lunares, cicatrices, hematomas o piel dolorida, endurecida, enrojecida o dañada.
- Limpie la zona de inyección seleccionada con un apósito con alcohol. Deje que la piel se seque.
  - **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.



## 4) Inyecte Entyvio®

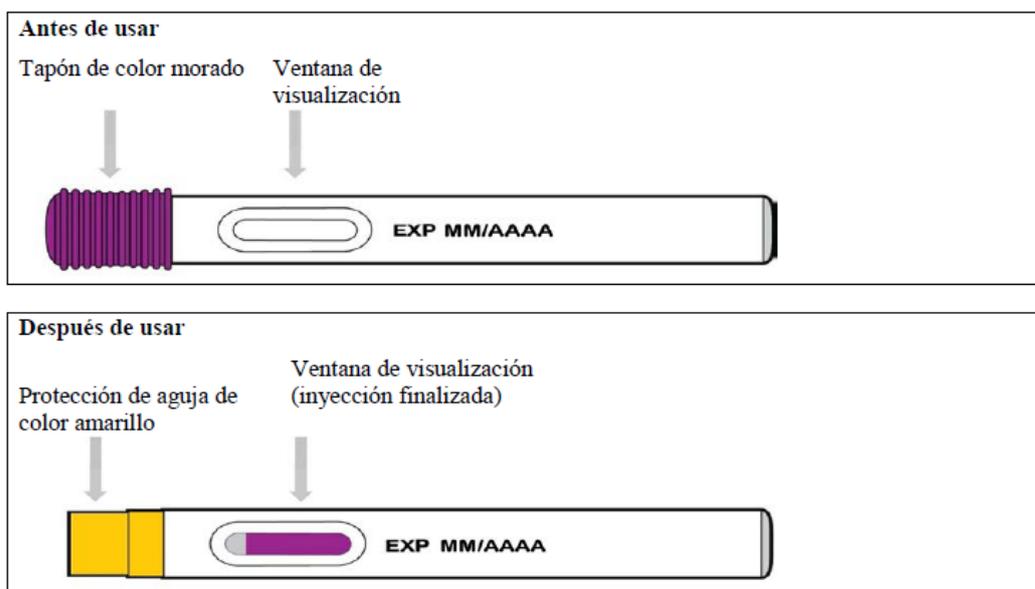
- Retire completamente el tapón de la aguja.
  - **No** toque ni extraiga el émbolo de color morado.
  - Es posible que observe una gota de solución en el extremo de la aguja. Es normal.
  - **No** toque ni vuelva a colocar el tapón en la aguja.
  - **No** utilice una Jeringa prellenada si se ha caído.
  - **No** utilice una Jeringa prellenada si la aguja está rota o doblada.
- Tire el tapón.
- Sostenga la Jeringa prellenada con 1 mano y pellizque la piel en la zona de inyección con la otra mano.
  - **No** suelte la piel hasta que haya finalizado la inyección.
- Introduzca la aguja con un ángulo aproximado de **45°** completamente en la zona pellizcada.
- **Presione el émbolo todo lo que pueda** para administrar el medicamento.
  - **No** suelte el émbolo y extraiga la aguja de la piel.
- **Quite el pulgar del émbolo** para que la protección de la aguja se active y la cubra.
- Es posible que observe sangre alrededor de la zona de inyección. En ese caso, presione su piel con una gasa o trozo de algodón.



## 5) Deseche el material utilizado

- Coloque la Jeringa prellenada utilizada en un contenedor resistente a pinchazos, como un contenedor para objetos punzantes, tras utilizarla.
  - Proceda a la eliminación del contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- El resto de material se puede eliminar en un contenedor doméstico.

## ENTYVIO® 108 mg/0,68 mL SOLUCIÓN INYECTABLE EN LAPICERA PRELLENADA DE UN SOLO USO



## 1) Coloque todo lo que necesita para proceder a la inyección sobre una superficie plana y limpia

- Saque el estuche de 1 Lapicera prellenada de la heladera.
  - No** utilice la Lapicera prellenada si el cierre del estuche está roto o si falta.
  - Verifique la fecha de vencimiento (Vto.) indicada en el estuche.
    - No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada ya ha pasado.
  - No** utilizar en caso de congelación.
- Espere **30 minutos** a que la Lapicera prellenada adquiera la temperatura ambiente.
  - No** caliente la Lapicera prellenada de otro modo.
  - No** la exponga directamente a la luz del sol.
  - No** extraiga la Lapicera prellenada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
  - Un apósito con alcohol.
  - Una gasa o trozo de algodón.
  - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes.

## 2) Abra y compruebe la Lapicera prellenada

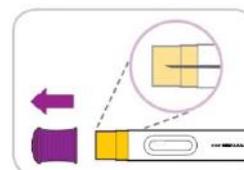
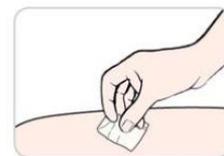
- Lávese las manos
- Despegue el papel de la bandeja y extraiga la Lapicera prellenada
- Verifique que la Lapicera prellenada no esté dañada.
  - No** utilice la Lapicera prellenada si alguna de sus partes está dañada.
- Compruebe la fecha de vencimiento indicada en la Lapicera prellenada.
  - No** la utilice si la fecha de vencimiento indicada en la Lapicera prellenada ha pasado.
- Compruebe el medicamento. Debe ser incoloro o presentar una tonalidad amarillenta.
  - No** utilice la Lapicera prellenada si el medicamento está turbio o presenta partículas flotando.
- Es posible que observe burbujas de aire en la Lapicera. Es normal.



- **No** agitar.

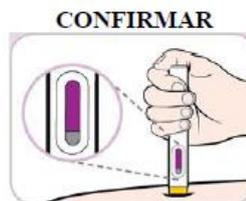
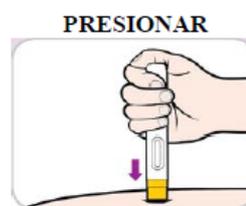
### 3) Prepare la zona de inyección

- **Seleccione una zona de inyección** sobre su piel descubierta en 1 de las siguientes zonas.
  - Parte frontal de los muslos, o
  - Zona del estómago (abdomen), salvo en un área de 5 cm alrededor del ombligo, o
  - Parte posterior del brazo (únicamente si un cuidador administra la inyección).
- Para cada inyección utilice una nueva zona de inyección o un punto distinto dentro de la misma zona de inyección.
  - **No** proceda a la inyección en lunares, cicatrices, hematomas o piel dolorida, endurecida, enrojecida o dañada.
- Limpie la zona de inyección seleccionada con un apósito con alcohol. Deje que la piel se seque.
  - **No** vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.
- Retire el tapón de color morado y tírelo.
  - **No** coloque ni presione con el pulgar, los otros dedos o la mano la protección de la aguja de color amarillo.
  - **No** vuelva a colocar el tapón en la Lapicera prellenada.
  - **No** utilice una Lapicera prellenada si se ha caído.



### 4) Inyecte Entyvio®

- Sostenga la Lapicera prellenada de modo que pueda ver la ventana de visualización.
- Coloque la Lapicera prellenada en ángulo de 90 ° con respecto a la zona de inyección.
  - Asegúrese de que el **extremo de color amarillo esté orientado hacia la zona de inyección**.
  - **No** ejerza presión si no está preparado para proceder a la inyección.
- **Presione la Lapicera prellenada todo lo que pueda** para iniciar la inyección.
- **Sostenga y cuente hasta 10** mientras ejerce una presión constante. De este modo podrá administrar todo el medicamento.
  - Es posible que oiga 2 clics, uno al iniciar la inyección y otro, prácticamente, al finalizarla.
- **Asegúrese de que la ventana de visualización esté de color morado** antes de dejar de ejercer presión.
  - Observará un poco de color gris en la ventana. Es normal.
- Separe la Lapicera prellenada de la zona de inyección.
  - La protección de la aguja de color amarillo se accionará y bloqueará la aguja.
  - Si la ventana de visualización no se llena completamente, póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico. Es posible que no haya recibido toda la dosis del medicamento.
- Es posible que observe sangre alrededor de la zona de inyección. En ese caso, presione su piel con una gasa o trozo de algodón.



### 5) Deseche el material utilizado

- Coloque la Lapicera prellenada utilizada en un contenedor resistente a pinchazos, como un contenedor para objetos punzantes, tras utilizarla.
  - Proceda a la eliminación del contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- El resto de material se puede eliminar en un contenedor doméstico.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.**

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.664  
Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg,  
Alemania.  
Importado y comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14,  
CABA-Argentina  
DT: Farm. Sonia Sutter  
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287  
Fecha de la última revisión:  
SmPC\_CCDS V6.0



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

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

**Número:**

**Referencia:** Info paciente ENTIVIO

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:39:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.12.19 12:39:37 -03:00