



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1875-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000664-15-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000664-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto ENTYVIO / VEDOLIZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto ENTYVIO para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto ENTYVIO / VEDOLIZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TAKEDA PHARMA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ENTYVIO y nombre genérico VEDOLIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por TAKEDA PHARMA S.A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF2018-01988110-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-01987994-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- Establécese que la firma TAKEDA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber a la firma TAKEDA PHARMA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11º.- Hágase saber a la firma TAKEDA PHARMA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12º.- Hágase saber a la firma TAKEDA PHARMA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13º.- Hágase saber a la firma TAKEDA PHARMA S.A. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTÍCULO 14º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza

por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TAKEDA PHARMA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENTYVIO

Nombre Genérico (IFA/s): VEDOLIZUMAB

Concentración: 300 mg/vial

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
VEDOLIZUMAB	300	mg/vial
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
L-histidina	22,95	mg
Monoclorohidrato de L-histidina	21,4	mg
Clorohidrato de L-arginina	131,65	mg
Sacarosa	500	mg
Polisorbato 80	3	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biológico

Envase Primario: El producto medicinal se coloca en viales de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml. Los

viales se cierran con un tapón de goma clorobutilo con una cobertura de fluoropolímero sobre las superficies en contacto con el producto. Los viales se sellan con un sello de aluminio de 20 mm. con tapa plástica.

Presentaciones: Envase con un vial conteniendo 300 mg de Vedolizumab.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Guardar en heladera (2°C-8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Se ha demostrado la estabilidad físico-química 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.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: 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 α). 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 α).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- HOSPIRA INC., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos. Fabricación y envasado primario.
- TAKEDA ITALIA S.P.A, Via Crosa, 86 Cerano 28065 (NO), Italia. Envasado secundario y liberación de partidas.
- COVANCE LABORATORIES LIMITED, Otley Road, Harrogate, North Yorkshire HG3 1PY, Reino Unido. Todas las pruebas de liberación.
- WICKHAM LABORATORIES LIMITED, Hoffman Point, Barwell Lane, Gosport, Hampshire, PO130AU, Reino Unido. Pruebas de esterilidad y endotoxinas para la liberación.
- CHARLES RIVER BIOPHARMACEUTICAL SERVICES GMBH, Max-Planck-Strasse 15A D-40699 Erkrath, Alemania. Pruebas de ensayo de unión para la liberación.
- ABBVIE BIORESEARCH CENTER, 100 Research Drive, Worcester, MA 01605-4314, Estados Unidos. Elaborador del principio activo.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- TAKEDA PHARMA S.A., Av. Circunvalación y Del Arado – Mercado Central, Tapiales, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Laboratorio de Control de Calidad.

Expediente N° 1-0047-1110-000664-15-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.27 10:15:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Proyecto de Rotulo ENTYVIO



ENTYVIO®

VEDOLIZUMAB 300 mg

Poivo para concentrado para solución para infusión

Industria Estadounidense

Venta Bajo Receta archivada

FÓRMULA

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

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

Excipientes: L-Histidina, monoclóhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80.

POSOLOGÍA: Según prescripción médica

Guardar en la heladera (2°C-8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Contenido: Envases con 1 vial

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

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

Elaborado en: Hospira, Inc. - Kansas, Estados

Takeda Austria GmbH. Linz- Austria (acondicionador secundario).

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Lote:

Vto:

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 15.371
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988110-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-01988110-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Enero de 2018

Referencia: ROTULO ENTYVIO

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:45 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:46 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

ENTYVIO®

VEDOLIZUMAB 300 mg

Polvo para concentrado para solución para infusión

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

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

Excipientes:

L-Histidina: 22,95 mg/dosis
Monoclorhidrato de L-histidina: 21,4 mg/dosis
Clorhidrato de L-arginina: 131,65 mg /dosis
Sacarosa: 500 mg/dosis
Polisorbato 80 3 mg/dosis

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG₁ que se une a la integrina $\alpha_4\beta_7$ humana y se produce en células de ovario de hámster chino (CHO).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

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 sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

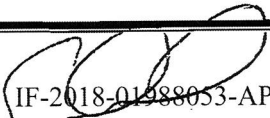
Enfermedad de Crohn

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 α).

Revision: Nov 2016

Page 1


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


IF-2018-01588053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.



POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Colitis ulcerosa

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

El tratamiento continuado en pacientes con colitis ulcerosa debe reconsiderarse cuidadosamente si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14.

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

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

Enfermedad de Crohn

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

Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido podrían beneficiarse de una dosis de Entyvio en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 10.

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

Repetición del tratamiento

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

Forma de administración

Entyvio es solo para infusión intravenosa. Se debe reconstituir y diluir antes de la administración intravenosa. Entyvio se administra como 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% antes de su administración. Después que se ha completado la infusión, enjuagar con 30 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

Se debe monitorear a los pacientes durante y hasta que la infusión ha sido completada.

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
TAKEDA PHARMA S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

2690

Instrucciones para la reconstitución e infusión

Entyvio debe estar a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) cuando se reconstituya.

1. Use una técnica aséptica para preparar la solución de Entyvio para infusión intravenosa. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 ml de agua estéril para inyección, usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
2. 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.
3. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
4. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos 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.
5. Antes de la administración, inspeccione la presencia de partículas y de decoloración en 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.
6. Antes de retirar la solución reconstituida del vial, inviértalo 3 veces suavemente.
7. Extraiga 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
8. Añada los 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido a 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % y mezcle suavemente en la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de 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 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 desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Poblaciones especiales:


Población pediátrica

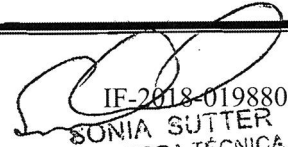
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Revision: Nov 2016

Page 3


ROSANNA JIMÉNEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 10.071
TAKEDA PHARMA S.A.
Página 3 de 19 A.

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

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

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada

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)

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.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora. El tratamiento con Entyvio no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas hasta que dichas infecciones estén controladas, y los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con Entyvio. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de Entyvio en pacientes con una infección crónica grave o con una historia de infecciones graves recurrentes. Se debe vigilar atentamente en los pacientes la aparición de infecciones antes, durante y después del tratamiento.

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.371
TAKEDA PHARMA S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local. Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la 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 en el intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se notificaron casos de LMP en ensayos clínicos con vedolizumab; sin embargo, los profesionales de la salud deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab y considerar derivación neurológica si estos ocurren. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente. Los síntomas y signos típicos de LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen: debilidad progresiva de un lado del cuerpo, torpeza de extremidades, trastornos de la visión, cambios en el pensamiento, memoria y orientación, llevando a confusión y trastornos de personalidad. La progresión de los déficits generalmente llevan a la muerte o discapacidad grave a lo largo de semanas o meses.

Neoplasias malignas

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

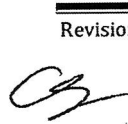
Uso previo o concomitante de productos biológicos


No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de Entyvio en estos pacientes. No se dispone de datos del uso de vedolizumab con agentes biológicos inmunosupresores. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Entyvio en dichos pacientes.

Vacunas

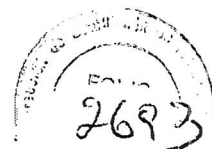
Previo al inicio del tratamiento con vedolizumab los pacientes deben ser puestos al día con todas las inmunizaciones recomendadas. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo vacunas con microorganismos inactivados. La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe 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 inmunidad protectora 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.


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12.071
TAKEDA PHARMA S.A.
pagina 5 de 19A

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO



Interacción 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda encarecidamente que las mujeres en edad fértil 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.

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 desconoce si vedolizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente después de la ingestión.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que vedolizumab se excreta en la leche.

Debido a que los anticuerpos maternos (IgG) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con Entyvio tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

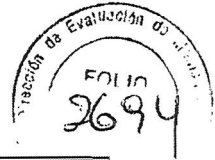
REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Vedolizumab se ha estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo en

ROSANNA JIMÉNEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 15 071
TAKEDA PHARMA S.A.
Página 6 de 19



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

pacientes con colitis ulcerosa (GEMINI I) o enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos ensayos controlados (GEMINI I y II) en los que participaron 1.434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, la semana 2 y posteriormente cada ocho o cada cuatro semanas durante un máximo de 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo durante un máximo de 52 semanas, se notificaron eventos adversos en el 84 % de los pacientes tratados con vedolizumab y en el 78 % de los pacientes tratados con placebo. Durante 52 semanas, el 19 % de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de los ensayos clínicos de fase 3 con administración de dosis cada ocho semanas y cada cuatro semanas. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9 % en los pacientes tratados con vedolizumab y del 10 % en los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados GEMINI I y II las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 5 % fueron náuseas, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Se notificaron reacciones relacionadas con la infusión en el 4 % de los pacientes tratados con vedolizumab.

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

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y se presenta por clase de órganos y sistemas. Dentro de las clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezamientos con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de seriedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Bronquitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, gripe, sinusitis, faringitis
	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias, candidiasis vulvovaginal, candidiasis oral
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea

Revision: Nov 2016

Page 7

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

BONA SUTTER
DIRECTORA TECNICA
M.N. Nº 10.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

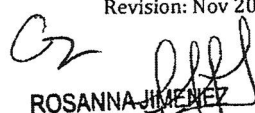
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo, congestión nasal, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal, fisura anal, náuseas, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia, hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, eccema, eritema, sudoración nocturna, acné
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Espasmos musculares, dolor de espalda, debilidad muscular, fatiga
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia
	Poco frecuentes	Reacción en el lugar de infusión (incluyendo: dolor en el lugar de infusión e irritación en el lugar de infusión), reacción relacionada con la infusión, escalofríos, sensación de frío

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Se notificó un evento adverso serio de RRI en un paciente con enfermedad de Crohn durante la segunda infusión (los síntomas notificados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción cutánea y aumento de la presión arterial y frecuencia


ROSANNA JIMÉNEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
 TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.B. Nº 10.071
 TAKEDA PHARMA S.A.

2696

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

cardíaca) que se trató satisfactoriamente mediante la interrupción de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona administrada por vía intravenosa. En los pacientes a los que se les administró vedolizumab en las semanas 0 y 2 seguido de placebo, no se observó ningún aumento en la tasa de RRI al reanudar el tratamiento con vedolizumab después de la pérdida de respuesta.

Infecciones

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

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

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

Inmunogenicidad

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

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

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

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

Neoplasias malignas

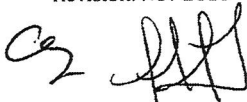
En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un aumento del riesgo a desarrollar neoplasias malignas a raíz del tratamiento con vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad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


Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres

Revision: Nov 2016

Page 9


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

página 9 de 19

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios con vedolizumab en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico, 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 que no expresan integrina β_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 postparto, 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. Se desconoce si vedolizumab se excreta en la leche materna humana.

EFICACIA CLÍNICA


Colitis ulcerosa

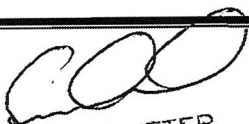
La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación en la escala Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica ≥ 2) se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la 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 α 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 ≥ 3 puntos y ≥ 30 % respecto al valor basal, acompañada de una disminución adicional en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o en la subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 punto) en la semana 6. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

Revision: Nov 2016

Page 10


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

página 10 de 19

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

2698
Evaluación de Medicamentos

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

Criterio de valoración	Placebo N = 149	Vedolizumab N = 225
Respuesta clínica	26 %	47 %*
Remisión clínica [§]	5 %	17 % [†]
Cicatrización de la mucosa [¶]	25 %	41 % [‡]

*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 TNF α como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF α .

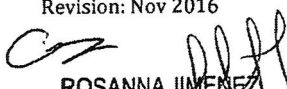
En el ensayo GEMINI I, dos cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto.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

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

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

Revision: Nov 2016

Page 11


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA BOTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 16.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

— página 11 de 19

*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 duradera: 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 ocho semanas, y n = 73 con vedolizumab cada cuatro semanas

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

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

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

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

En este estudio de extensión abierto, los beneficios del tratamiento con vedolizumab según la evaluación de la puntuación parcial en la escala Mayo, la remisión clínica y la respuesta clínica se observaron durante un periodo de hasta 124 semanas.

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

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

Enfermedad de Crohn

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

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

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

El Estudio GEMINI III fue un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF α (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 α . Los pacientes (n = 416), de los que aproximadamente un 75 % habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF α , 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 α . Como se indica en la Tabla 4, aunque el criterio de valoración primario no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

07



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

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

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

Revision: Nov 2016

ROSANNA JIMENEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
 TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 13.071
 TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

Sin tratamiento previo con antagonistas del TNF α	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Respuesta clínica mejorada, semana 6		
Global [^]	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNF α [‡]	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNF α [^]	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 5. Resultados de eficacia de GEMINI II en la semana 52

	Placebo N = 153*	Vedolizumab cada 8 semanas N = 154	Vedolizumab cada 4 semanas N = 154
Remisión clínica	22 %	39 % [†]	36 % [‡]
Respuesta clínica mejorada	30 %	44 % [‡]	45 % [‡]
Remisión clínica sin corticosteroides [§]	16 %	32 % [‡]	29 % [‡]
Remisión clínica duradera	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 sin corticosteroides: pacientes que tomaban corticosteroides orales al inicio del estudio que interrumpieron los corticosteroides a partir de la semana 6 y que estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes fue n = 82 con placebo, n = 82 con vedolizumab cada ocho semanas y n = 80 con vedolizumab cada cuatro semanas
^{||} Remisión clínica duradera: remisión clínica en el \geq 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

Revision: Nov 2016
 ROSANNA JIMENEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
 TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N° 15.071
 TAKEDA PHARMA S.A.

Page 15
 IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

2703

tasas de remisión clínica fueron respectivamente del 18 % (diferencia respecto al placebo del 3 %, IC del 95 %: -7, 13) y del 22% (diferencia respecto al placebo del 8 %, IC del 95 %: -3, 19) al administrarse sin corticosteroides frente a una tasa del 20 % (diferencia respecto al placebo del 11 %, IC del 95 %: 2, 20) y del 35 % (diferencia respecto al placebo del 23 %, IC del 95 %: 12, 33) respectivamente al administrarse con corticosteroides concomitantes. Estos efectos se observaron con independencia de que se administrasen o no inmunomoduladores de forma concomitante.

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

Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 en el ensayo GEMINI II continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada cuatro semanas. La respuesta clínica mejorada se observó en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab, 16 % y 22 %, respectivamente, en comparación con los pacientes tratados con placebo, 7 % y 12 %, respectivamente. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en los momentos indicados. Los análisis de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes que eran no respondedores en la semana 6 pero que lograron una respuesta en las semanas 10 o 14, indican que los pacientes con enfermedad de Crohn no respondedores pueden beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10.

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

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

En este estudio de extensión abierto, se observó remisión clínica y respuesta clínica en pacientes durante un periodo de hasta 124 semanas.

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

CONTENIDO: Cada envase contiene 1 vial.

OS

Revision: Nov 2016

Page 16

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

[Signature]
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 13.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

página 16 de 19

2704

INCOMPATIBILIDADES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

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

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

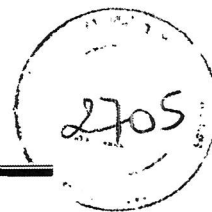
Efectos farmacodinámicos

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

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

Revision: Nov 2016
 ROSANNA JIMENEZ
 APODERADA LEGAL
 GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
 TAKEDA PHARMA S.A.

SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº 13.071
 TAKEDA PHARMA S.A.



Farmacocinética

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

Absorción:

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

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

Eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que vedolizumab tiene un aclaramiento total en el organismo de aproximadamente 0,157 l/día y una vida media plasmática de 25 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que aunque un bajo nivel de albúmina, mayor peso corporal, tratamiento previo con fármacos anti-TNF y la presencia de anticuerpos anti-vedolizumab pueden aumentar el aclaramiento 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 aclaramiento 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.

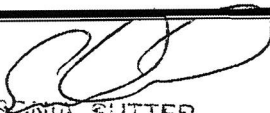
SOBREDOSIS

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

Revision: Nov 2016

Page 18


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 10.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO ENTYVIO

En 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.

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Guardar en heladera (2°C-8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo 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.

Fecha de revisión del texto:

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

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

Hospira, Inc. - Kansas, Estados Unidos.


Takeda Austria GmbH. Linz- Austria (acondicionador secundario).

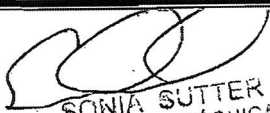
Takeda Pharma S.A. Tronador 4890 – Buenos Aires – Argentina

CS

Revision: Nov 2016

Page 19


ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.


SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 10.071
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

página 19 de 19



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-01988053-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Enero de 2018

Referencia: PROSPECTO ENTYVIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:30 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:31 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ENTYVIO® VEDOLIZUMAB 300 mg Polvo para concentrado para solución para infusión

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

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

Contenido de este prospecto:

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

1. Qué es Entyvio y para qué se utiliza

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

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

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



Colitis Ulcerosa:

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

Enfermedad de Crohn:

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

2. Qué necesita saber antes de que le administren Entyvio

No le deben administrar Entyvio:

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

Advertencias y Precauciones:

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

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



Niños y adolescentes:

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

Uso de Entyvio con otros medicamentos

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

Avísele a su médico si está amamantando o planificando hacerlo. No se sabe si Entyvio pasa a la leche materna y si lo hace cuál sería el efecto para el bebé.

Conducción y uso de máquinas:

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

Cómo administrar Entyvio

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

Dosis y frecuencia

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



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

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

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

Si usted se olvida o se pierde su infusión de Entyvio

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

Si interrumpe el tratamiento con Entyvio

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

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

3. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

- resfriado común

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01987994-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 13.071
Página 4 de 7 A.



- dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza

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

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

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

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

Reporte de efectos adversos:

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

Además puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01987994-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 10.071
pagina 5 de 7



333-1234. Su reporte puede ayudar a tener más información sobre la seguridad del medicamento.

Conservación de Entyvio:

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

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

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

Entyvio es para un solo uso.

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

Solución reconstituida/diluida

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

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

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

Contenido del envase y otras informaciones

Composición de Entyvio

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

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Cada envase de Entyvio contiene 1 vial.

Fecha de la última revisión:

Director técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

2751

Elaborado por:

Hospira, Inc. - Kansas, Estados Unidos.

Takeda Austria GmbH. Linz- Austria (acondicionador secundario).

Importado y distribuido por:

TAKEDA PHARMA S.A.

Tronador 4890

Buenos Aires - Argentina

ROSANNA JIMENEZ
APODERADA LEGAL
GERENTE DE ASUNTOS REGULATORIOS
TAKEDA PHARMA S.A.

IF-2018-01987994-APN-DECBR#ANMAT
SONIA SIJTER
DIRECTORA TÉCNICA
N.º 16.071
TAKEDA PHARMA S.A.
página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-01987994-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Enero de 2018

Referencia: INFO PACIENTE ENTYVIO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:17 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.11 15:49:18 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 5 8 6 6 4

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TAKEDA PHARMA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENTYVIO

Nombre Genérico (IFA/s): VEDOLIZUMAB

Concentración: 300 mg/vial

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
VEDOLIZUMAB		300	mg/vial
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
L-histidina		22,95	mg
Monoclorohidrato de L- histidina		21,4	mg
Clorohidrato de L-arginina		131,65	mg
Sacarosa		500	mg
Polisorbato 80		3	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s

Activos/s: Biológico

Envase Primario: El producto medicinal se coloca en viales de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml. Los viales se cierran con un tapón de goma clorobutilo con una cobertura de fluoropolímero sobre las superficies en contacto con el producto. Los viales se sellan con un sello de aluminio de 20 mm. con tapa plástica.

Presentaciones: Envase con un vial conteniendo 300 mg de Vedolizumab.

Período de vida útil: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES

Forma de conservación: Guardar en heladera (2°C-8°C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Se ha demostrado la estabilidad físico-química 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.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: 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 α). 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 α).

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- HOSPIRA INC., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos. Fabricación y envasado primario.
- TAKEDA ITALIA S.P.A, Via Crosa, 86 Cerano 28065 (NO), Italia. Envasado secundario y liberación de partidas.



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

- COVANCE LABORATORIES LIMITED, Otley Road, Harrogate, North Yorkshire HG3 1PY, Reino Unido. Todas las pruebas de liberación.
- WICKHAM LABORATORIES LIMITED, Hoffman Point, Barwell Lane, Gosport, Hampshire, PO130AU, Reino Unido. Pruebas de esterilidad y endotoxinas para la liberación.
- CHARLES RIVER BIOPHARMACEUTICAL SERVICES GMBH, Max-Planck-Strasse 15A D-40699 Erkrath, Alemania. Pruebas de ensayo de unión para la liberación.
- ABBVIE BIORESEARCH CENTER, 100 Research Drive, Worcester, MA 01605-4314, Estados Unidos. Elaborador del principio activo.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- TAKEDA PHARMA S.A., Av. Circunvalación y Del Arado – Mercado Central, Tapiales, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Laboratorio de Control de Calidad.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

Expediente N° 1-47-1110-664-15-2

DISPOSICIÓN N° **1875**
27 FEB 2018


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA