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

Disposición

Número: DI-2023-1409-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Febrero de 2023

Referencia: 1-47-2002-000027-23-5

VISTO el EX-1-47-2002-000027-23-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓNNACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. solicita autorización de nueva indicación, nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO/VEDOLIZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por el Certificado N° 58.664.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADORNACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a TAKEDA ARGENTINA S.A. la nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada ENTYVIO / VEDOLIZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por el Certificado N° 58.664, que en lo sucesivo será: ENTYVIO® está indicado para el tratamiento de Pouchitis crónica activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa, y hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase los nuevos textos de rótulos, prospecto e información para el paciente que constan como: IF-2023-15148160-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-15147519-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-15146265-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.664 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rotulo, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000027-23-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.02.22 12:37:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.22 12:37:18 -03:00

RÓTULO

ENTYVIO®
VEDOLIZUMAB 300 mg
Polvo para concentrado para Solución para Infusión
Contenido: 1 vial

Venta Bajo Receta Archivada Industria Estadounidense

Composición
Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.
Después de la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.
Excipientes: L-Histidina, Monoclorhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L –arginina, Sacarosa, Polisorbato 80 c.s.

Posología y Modo de Administración: según prescripción médica

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

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

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

Elaborado por:
- Hospira Inc., Estados Unidos.
- Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japón .
- Patheon Italia S.p.A, Italia.

Acondicionamiento secundario en:
Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

Importado y distribuido por:
Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287
Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664

Lote N°
Vto.:

Página 1 de 1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-15148160-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Febrero de 2023

Referencia: ROTULO 1-47-2002-000027-23-5

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.09 12:19:11 -03:00

Marina Alejandra Rossi
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
Date: 2023.02.09 12:19:12 -03:00

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

Venta Bajo Receta archivada Industria Japonesa/Estadounidense/Italiana

COMPOSICIÓN
Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.
Después de la reconstitución, cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.
Excipientes: L-Histidina, Monoclorhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L –arginina, Sacarosa, Polisorbato 80 c.s.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG_1 producido en células de ovario de hámster chino (CHO) con tecnología de ADN recombinante.

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

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

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

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

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

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

Página 1 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Vedolizumab no afectó la vigilancia inmunitaria ni la inflamación del sistema nervioso central en encefalomielitis autoinmune experimental en primates no humanos, un modelo de esclerosis múltiple. Vedolizumab no afectó la respuesta inmunitaria a una estimulación antigénica en la dermis y el músculo (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

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

Vedolizumab no afectó a la migración de $CD4^+$ 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.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD
Colitis ulcerosa
La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación en la escala Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica ≥ 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 TNFα 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 1 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

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

Criterio de valoración	Placebo N = 149	Vedolizumab IV N = 225
Respuesta clínica	26 %	47 %*
Remisión clínica§	5 %	17 %†

Página 2 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 TNFα como en pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNFα.

En el ensayo GEMINI I, dos cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 373 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica y estaban recibiendo corticosteroides comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. El criterio de valoración de eficacia primario fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los criterios de valoración primario y secundarios evaluados.

Tabla 2. Resultados de eficacia de GEMINI I en la semana 52

Criterio de valoración de eficacia	Placebo N = 126*	Vedolizumab IV cada 8 semanas N = 122	Vedolizumab IV cada 4 semanas N = 125
Remisión clínica	16 %	42 %†	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 %†

*El grupo del placebo incluye a aquellos sujetos que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2, y fueron aleatorizados para recibir placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.
†p < 0,0001
‡p < 0,001
§p < 0,05
¶Respuesta clínica duradera: respuesta clínica en las semanas 6 y 52
#Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 52
♠Remisión clínica sin corticosteroides: pacientes que tomaban corticosteroides orales en el inicio del estudio que interrumpieron los corticosteroides a partir de la semana 6 y que estaban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes fue n = 72 con placebo, n = 70 con vedolizumab cada 8 semanas, y n = 73 con vedolizumab cada 4 semanas

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

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica en las semanas 10 y 14 usando las

Página 3 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

puntuaciones parciales de la escala Mayo se logró en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (32 % y 39 % respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con placebo (15 % y 21 % respectivamente).

A los pacientes que perdieron respuesta con vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 25 % de los pacientes en las semanas 28 y 52.

A los pacientes que lograron respuesta clínica después de recibir vedolizumab en las semanas 0 y 2, y después fueron aleatorizados para tratamiento con placebo (de la semana 6 a la semana 52) y sufrieron pérdida de respuesta, se les permitió participar en el estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 45 % de los pacientes en la semana 28 y el 36 % de los pacientes en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, los beneficios del tratamiento con vedolizumab según la evaluación de la puntuación parcial en la escala Mayo, la remisión clínica y la respuesta clínica se observaron durante un periodo de hasta 196 semanas.

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

Enfermedad de Crohn

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave (puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] de 220 a 450) fue evaluada en 2 estudios (GEMINI II y III). Los pacientes enrolados habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o antagonistas del TNFα (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de corticosteroides, inmunomoduladores y antibióticos.

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

El estudio GEMINI II incluía 2 cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica (definida como una disminución ≥ 70 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al valor basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. Los pacientes que mostraron respuesta clínica en la semana 6 comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver Tabla 4).

Página 4 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 TNFα (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 TNFα. Los pacientes (n = 416), de los que aproximadamente un 75 % habían fracasado al tratamiento con antagonistas del TNFα, 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 TNFα. Como se indica en la Tabla 3, aunque el criterio de valoración primario no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

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

Criterio de valoración del estudio	Placebo	Vedolizumab IV
Estudio GEMINI II		
Remisión clínica, semana 6		
Global	7 % (n = 148)	15 %* (n = 220)
Fracaso con antagonista(s) del TNFα	4 % (n = 70)	11 % (n = 105)
Sin tratamiento previo con antagonistas(s) del TNFα	9 % (n = 76)	17 % (n = 109)
Respuesta clínica mejorada, semana 6		
Global	26 % (n = 148)	31 %† (n = 220)
Fracaso con antagonista(s) del TNFα	23 % (n = 70)	24 % (n = 105)
Sin tratamiento previo con antagonistas(s) del TNFα	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 TNFα¶	12 % (n = 157)	15 %§ (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNFα	12 % (n = 50)	31 % (n = 51)
Remisión clínica, semana 10		
Global	13 % (n = 207)	29 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNFα¶,‡	12 % (n = 157)	27 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNFα	16 % (n = 50)	35 % (n = 51)
Remisión clínica sostenida#¶		
Global	8 % (n = 207)	15 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNFα¶,‡	8 % (n = 157)	12 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonistas del TNFα	8 % (n = 50)	26 % (n = 51)
Respuesta clínica mejorada, semana 6		
Global^	23 % (n = 207)	39 % (n = 209)
Fracaso con antagonista(s) del TNFα‡	22 % (n = 157)	39 % (n = 158)
Sin tratamiento previo con antagonista(s) del TNFα^	24 % (n = 50)	39 % (n = 51)

*p < 0,05

Página 5 de 18

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

† no estadísticamente significativo
‡ criterio de valoración secundario que debe considerarse exploratorio por el procedimiento pre especificado de prueba estadística
§ no estadísticamente significativo, por lo que el resto de los criterios de valoración no fueron analizados estadísticamente
¶ n = 157 para placebo y n = 158 para vedolizumab
# Remisión clínica sostenida: remisión clínica en las semanas 6 y 10
^ Criterio de valoración exploratorio

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

	Placebo N = 153*	Vedolizumab IV cada 8 semanas N = 154	Vedolizumab IV cada 4 semanas N = 154
Remisión clínica	22 %	39 %†	36 %‡
Respuesta clínica mejorada	30 %	44 %‡	45 %‡
Remisión clínica sin corticosteroides§	16 %	32 %‡	29 %‡
Remisión clínica sostenida¶	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 8 semanas y n = 80 con vedolizumab cada 4 semanas
¶ Remisión clínica duradera: remisión clínica en el ≥ 80 % de las visitas del estudio, incluida la visita final (semana 52)

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

Los análisis exploratorios proporcionan datos adicionales sobre las subpoblaciones clave estudiadas. En el estudio GEMINI II, aproximadamente la mitad de los pacientes habían fracasado previamente al tratamiento con antagonistas de TNFα. Entre estos pacientes, el 28 % de quienes recibían vedolizumab cada 8 semanas, el 27 % de quienes recibían vedolizumab cada 4 semanas y el 13 % de quienes recibían placebo lograron la remisión clínica en la semana 52. La respuesta clínica mejorada se logró en el 29 %, 38 % y 21 %, respectivamente, y la remisión clínica sin corticosteroides se logró en el 24 %, 16 % y 0 %, respectivamente.

Los pacientes que no mostraron respuesta en la semana 6 en el estudio GEMINI II continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica mejorada se observó en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (16 % y 22 %, respectivamente), en comparación con los pacientes tratados con placebo (7 % y 12 %, respectivamente). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en los momentos indicados. Los análisis de la

Página 6 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

remisión clínica en la semana 52 en pacientes que eran no respondedores en la semana 6 pero que lograron una respuesta en las semanas 10 o 14, indican que los pacientes con enfermedad de Crohn no respondedores pueden beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10.
A los pacientes que presentaron pérdida de respuesta a vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas en el estudio GEMINI II se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23 % de los pacientes en la semana 28 y en el 32 % en la semana 52.

A los pacientes que lograron respuesta clínica después de recibir vedolizumab en las semanas 0 y 2, y después fueron aleatorizados a tratamiento con placebo (durante un periodo de 6 a 52 semanas) y presentaron pérdida de respuesta, se les permitió entrar en el estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 46 % de los pacientes en la semana 28 y en el 41 % en la semana 52.

En este estudio de extensión abierto, se observó remisión clínica y respuesta clínica en pacientes durante un periodo de hasta 196 semanas.

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada 4 semanas y cada 8 semanas en el estudio GEMINI II, que fueron significativamente mayores en comparación con el grupo de placebo desde el nivel basal a la semana 52 en las puntuaciones del EQ-5D y EQ-5D VAS, la puntuación total del IBDQ y las subescalas del IBDQ de síntomas intestinales y función sistémica.

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

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

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

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

*Remisión clínica: puntuación de mPDAI < 5 y una reducción de la puntuación total de mPDAI ≥ 2 puntos con respecto al nivel basal
†p < 0,05
‡Remisión de PDAI: puntuación de PDAI < 7 y una reducción en la puntuación de PDAI de ≥ 3 puntos con respecto al

Página 7 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

*Remisión clínica: puntuación de mPDAI < 5 y una reducción de la puntuación total de mPDAI ≥ 2 puntos con respecto al nivel basal
‡Remisión de PDAI: puntuación de PDAI < 7 y una reducción en la puntuación de PDAI de ≥ 3 puntos con respecto al nivel basal
§Respuesta clínica: reducción de la puntuación de mPDAI de ≥ 2 puntos con respecto al nivel basal

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Se ha estudiado la farmacocinética después de dosis múltiples y únicas de vedolizumab en sujetos sanos y en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave o enfermedad de Crohn. No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con Pouchitis, pero se espera que sea similar a la de pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave o enfermedad de Crohn.

Absorción
En los pacientes a los que se administró 300 mg de vedolizumab mediante infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, las concentraciones mínimas séricas promedio en la semana 6 fueron de 27,9 mcg/ml (DE± 15,51) en colitis ulcerosa y de 26,8 mcg/ml (DE± 17,45) en la enfermedad de Crohn. En los estudios con vedolizumab intravenoso, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 o 4 semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones mínimas séricas promedio en estado basal fueron de 11,2 mcg/ml (DE ± 7,24) y de 38,3 mcg/ml (DE ± 24,43), respectivamente. En los pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones mínimas séricas promedio en estado basal fueron de 13,0 mcg/ml (DE ± 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 es esperable que se una a proteínas plasmáticas.
Vedolizumab no atraviesa la barrera hematoencefálica después de la administración intravenosa. No se detectó vedolizumab en el líquido cefalorraquídeo de sujetos sanos después de la administración de 450 mg por vía intravenosa.

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

Página 8 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

magnitud de estos efectos no se considera clínicamente relevante.

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

Poblaciones Especiales
La edad no influye en el clearance de vedolizumab en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn según los análisis de farmacocinética poblacional. No se espera que la edad afecte el clearance de vedolizumab en pacientes con Pouchitis. No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de vedolizumab.

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

No se han realizado estudios con vedolizumab en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico, ya que no existen modelos de respuesta farmacológica a los anticuerpos monoclonales. En una especie con respuesta farmacológica (monos cynomolgus), no hubo evidencia de hiperplasia celular o inmunomodulación sistémica que pudieran estar potencialmente asociadas con la oncogénesis en los estudios de toxicidad de 13 y 26 semanas. Además, no se observó ningún efecto de vedolizumab sobre la tasa de proliferación o citotoxicidad de una línea celular humana tumoral que expresaba la integrina $\alpha_4\beta_7$ *in vitro*.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus, pero, dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos, y la fertilidad masculina intacta que se observó en ratones knock-out que no expresan integrina β7, no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

El tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10 (ver Sección Propiedades Farmacodinámicas).

Los pacientes que hayan experimentado una disminución de la respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de Entyvio® intravenoso a 300 mg cada 4 semanas.

Página 9 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse con una dosis de Entyvio® intravenoso en la semana 10 (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los pacientes que responden se debe continuar el tratamiento cada 8 semanas a partir de la semana 14.
No se debe continuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn si no se observa evidencia de beneficios terapéuticos en la semana 14 (ver Sección Propiedades Farmacológicas).

Los pacientes que hayan experimentado una disminución de la respuesta podrían beneficiarse con el aumento de la frecuencia de la administración de Entyvio® intravenoso a 300 mg cada 4 semanas.

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

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

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

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

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

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

Poblaciones Especiales

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

Pacientes de Edad Avanzada

Página 10 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática
Entyvio® no se ha estudiado en estos grupos de población. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

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

Instrucciones para la reconstitución e infusión
El vial de Entyvio® debe encontrarse a temperatura ambiente (20 ºC-25 ºC) al momento de la reconstitución.

1. Use una técnica aséptica para preparar la solución de Entyvio® para la infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura del vial y limpie la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya el contenido del vial con 4,8 ml de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (entre 20°C-25°C), usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja en el vial a través del centro del tapón y dirija el líquido hacia la pared del vial para evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite enérgicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C – 25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilizar el contenido del vial si el mismo no se reconstituye dentro de los 30 minutos.
6. Antes de la administración, inspeccione la presencia de partículas y la coloración de la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Antes de retirar la solución reconstituida del vial, inviértalo suavemente 3 veces.
8. Extraiga 5 ml (300 mg) de Entyvio® reconstituido usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Transfiera los 5 ml (300 mg) de Entyvio® reconstituido a 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % o a 250 ml de solución estéril de Ringer lactato y mezcle suavemente en la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de la solución de cloruro de sodio al 0,9 % de la bolsa de infusión antes de añadir Entyvio®). No añada otros medicamentos a la solución para infusión preparada o al equipo para infusión intravenosa. Administre la solución para infusión durante 30 minutos.

Entyvio® no contiene conservantes. Una vez reconstituida, la solución para infusión debe utilizarse lo antes posible. Sin embargo, si es necesario, la solución para infusión puede conservarse durante un máximo de 24 horas. Estas 24 horas de conservación pueden incluir hasta un máximo de 12 horas a 20ºC-25ºC; si se prolonga la conservación, ésta debe realizarse a 2ºC-8ºC. No congelar.
No se debe conservar las cantidades no utilizadas de la solución para infusión para su reutilización. Cada vial es para un solo uso.
Cualquier medicamento no utilizado o material de descarte debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Página 11 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Vedolizumab intravenoso debe ser administrado por profesionales de la salud preparados en el manejo de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, si es que ocurren. Deberá disponerse de un sistema de control adecuado y de medidas de soporte médico durante la administración de vedolizumab. Se recomienda controlar cuidadosamente a los pacientes durante la infusión y hasta que la infusión se complete. En las 2 primeras infusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la infusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las infusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la infusión.

Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad
Durante los ensayos clínicos, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (ver Sección Reacciones Adversas).
Si se produce una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de Entyvio® inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos) (ver Sección Contraindicaciones).
Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI de leve a moderada, se debe continuar con la infusión. Los médicos deben considerar el pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI de leve a moderada por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos (ver sección Reacciones Adversas).

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

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

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leuco-encefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Mediante la unión a la integrina α4β7 expresada en los linfocitos que migran al intestino, vedolizumab ejerce un efecto inmunosupresor específico del intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos

Página 12 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los profesionales de la salud deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab y considerar la derivación neurológica si estos ocurren. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

Neoplasias malignas
El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas (ver sección Reacciones Adversas).

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

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

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

Vacunas de microorganismos vivos y orales
Previo al inicio del tratamiento con vedolizumab los pacientes deben contar con todas las inmunizaciones recomendadas. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo vacunas inactivadas. No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual.

La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debería considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.
En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de protección inmunológica al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas orales y nasales.

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

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

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

Página 13 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver Sección Datos Preclínicos sobre seguridad).

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

Lactancia

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

Se debe evaluar la administración de vedolizumab durante la lactancia considerando el beneficio del tratamiento para la madre y el potencial riesgo para el niño.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales (ver Sección Datos Preclínicos sobre seguridad).

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

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

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

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

Vacunas

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

Página 14 de 18

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla 7. Reacciones adversas

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Bronquitis, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, gripe, sinusitis, faringitis
	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias, candidiasis vulvo-vaginal, candidiasis oral, herpes zoster
	Muy raras	Neumonía
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafiláctica, Shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Muy raras	Visión borrosa
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo, congestión nasal, tos
	Frecuencia no conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal, fisura anal, náuseas, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia, hemorroides, hemorragia rectal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, prurito, eccema, eritema, sudoración nocturna, acné
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Espasmos musculares, dolor de espalda, debilidad muscular, fatiga, dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia, Reacción relacionada con la infusión* (astenia y malestar en el pecho)
	Poco frecuentes	Reacción en el lugar de infusión (incluyendo: dolor e irritación en el lugar de la infusión), reacción relacionada con la infusión, escalofríos, sensación de frío

Página 15 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Notificado en el estudio de Pouchitis EARNEST

Descripción de algunas Reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

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

Infecciones

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

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

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

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

Página 16 de 18

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

SOBREDOSIS
En los ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosas de hasta 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 veces la dosis recomendada). No se observó toxicidad limitante de la dosis en los ensayos clínicos.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN
Entyvio® se presenta en envase conteniendo 1 vial.

CONSERVACIÓN
Guardar en heladera (2ºC-8ºC). Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la acción de la luz.
Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución reconstituida y diluida durante 12 horas a 20ºC-25ºC y 24 horas a 2ºC-8ºC. 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 20ºC-25ºC; si se prolonga la conservación, ésta debe realizarse a 2ºC-8ºC.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664
Elaborado por:
-Hospira Inc., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos.
- Takeda Pharmaceutical Company Limited, 4720 Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502 Japón .
- Patheon Italia S.p.A, 2˚ Trav. SX Via Morolense,5 03013 Ferentino (FR), Italia.
Acondicionamiento secundario en: Takeda Austria GmbH. Linz- Austria
Importado y distribuido por: Takeda Argentina S.A., Av. del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina
D.T.: Farm. Sonia Sutter
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Página 17 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Página 18 de 18
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-15147519-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Febrero de 2023

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000027-23-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.09 12:18:23 -03:00

Marina Alejandra Rossi
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
Date: 2023.02.09 12:18:24 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

- Guarde este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le entregará una tarjeta de alerta para pacientes para que conserven durante todo el tiempo del tratamiento.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

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

1. QUÉ ES ENTYVIO® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

Para qué está indicado Entyvio®
Entyvio® se utiliza para tratar los signos y síntomas en adultos con:
- colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- enfermedad de Crohn activa de moderada a grave
- Pouchitis crónica activa de moderada a grave

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

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

Pouchitis:
Pouchitis es una enfermedad que causa inflamación del revestimiento del reservorio que se creó durante una cirugía para tratar la colitis ulcerosa. Si tiene Pouchitis, es posible que

Página 1 de 6 Página 1 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

primero le administren antibióticos. Si no responde lo suficientemente bien a los antibióticos, su médico puede recetarle Entyvio® para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ENTYVIO®

No utilice Entyvio®:

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

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

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

- Si experimenta visión doble, borrosa o pérdida de la visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva **(LMP)**.
- Si tiene una **infección** o cree que tiene una infección, los signos pueden ser temblores, tos persistente o fiebre alta. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no son tratadas.
- Si experimenta signos de una **reacción alérgica** u **otra reacción a la infusión** como silbidos, dificultad para respirar, habones, picazón, hinchazón o mareos. Estos pueden ocurrir durante o después de la infusión. Para mayor información, lea sección sobre infusión y reacciones alérgicas en la Sección 4.
- Si va a aplicarse alguna **vacuna** o se aplicó una vacuna recientemente. Entyvio® puede alterar la forma en que usted responde a una vacuna.
- Si tiene cáncer, informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®.
- Si no se siente nada mejor, dado que el vedolizumab puede tardar hasta 14 semanas en actuar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn muy activa.

NIÑOS Y ADOLESCENTES
Entyvio® no se recomienda en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información relacionada al uso de esta medicación en este grupo de edad.

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

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

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

- natalizumab (un medicamento utilizado para tratar la esclerosis múltiple) o
- rituximab (un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y de la artritis reumatoidea)

Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio®

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

Página 2 de 6 Página 2 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo
No se conocen los efectos de Entyvio® en mujeres embarazadas. Por este motivo, no se recomienda la administración de Entyvio® durante el embarazo. Usted y su médico deben decidir si el beneficio para Usted es claramente superior al riesgo potencial para usted y su bebé.

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

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

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

3. CÓMO ADMINISTRAR ENTYVIO®

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

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

Número de tratamiento (infusión)	Tiempo de tratamiento (infusión)
Tratamiento 1	0 semanas
Tratamiento 2	2 semanas después del tratamiento 1
Tratamiento 3	6 semanas después de tratamiento 1
Tratamientos posteriores	Cada 8 semanas

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

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Entyvio®
No debe dejar de administrarse Entyvio® sin consultar con su médico.
Si Usted tiene alguna duda sobre el medicamento, consulte a su médico o enfermero.

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

Página 3 de 6 Página 3 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

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

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

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

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

- enrojecimiento y sensibilidad de los folículos pilosos
- infección de boca y garganta por levaduras
- infección vaginal
- herpes zóster

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

Página 4 de 6 Página 4 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- enfermedad pulmonar que provoca dificultad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial)

COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE ENTYVIO®

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

Entyvio® se administra por un médico o enfermero. Los pacientes no deben almacenarlo ni manipularlo.
No utilice este medicamento después de su fecha de vencimiento, la cual figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que figura en el envase.

Entyvio® es para un solo uso.

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

Solución Reconstituida/Diluida
Utilizar inmediatamente. Si esto no es posible, la solución puede almacenarse hasta un máximo de 12 horas a temperatura ambiente de no más de 25°C o hasta 24 horas en la heladera (2°C y 8°C) o durante 12 horas a temperatura ambiente y seguidamente durante 12 horas en la heladera. No congelar.
No utilice este medicamento si observa alguna partícula en la solución o decoloración previa a la administración.
Un medicamento no utilizado o descartado deberá desecharse de acuerdo a las normas locales.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Entyvio®
El **principio activo** es vedolizumab. Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.
Los **demás componentes** son: L-histidina, monoclorhidrato de L-histidina, clorhidrato de L-arginina, sacarosa y polisorbato 80.

ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE
Entyvio® es un polvo para concentrado para solución para infusión de color blanco o blanquecino que se proporciona en vial de vidrio con un tapón de goma y una tapa de plástico.
Cada envase de Entyvio® contiene 1 vial.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 58664
Elaborado por
-Hospira Inc., 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, Estados Unidos.

Página 5 de 6 Página 5 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Takeda Pharmaceutical Company Limited, 4720 Takeda, Mitsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502 Japón .
- Patheon Italia S.p.A, 2˚ Trav. SX Via Morolense,5 03013 Ferentino (FR), Italia.
Acondicionamiento secundario en:
Takeda Austria GmbH. Linz- Austria

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

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

Página 6 de 6 Página 6 de 6

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-15146265-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Febrero de 2023

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000027-23-5

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.09 12:16:54 -03:00

Marina Alejandra Rossi
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
Date: 2023.02.09 12:16:55 -03:00