

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entyvio 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.

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

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ producido en células de ovario de hámster chino (CHO) con tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Liofilizado en polvo o polvo compactado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Entyvio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o 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).

Reservoritis

Entyvio está indicado para el tratamiento de la reservoritis 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.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Entyvio debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o la reservoritis, ver sección 4.4. Se debe entregar a los pacientes el prospecto.

Posología

Colitis ulcerosa

La pauta posológica recomendada de vedolizumab intravenoso es de 300 mg administrados mediante perfusión 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 5.1).

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

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

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab intravenoso, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas (ver sección 5.1). 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 perfusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab (ver sección 4.8).

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica recomendada de vedolizumab intravenoso es de 300 mg administrados mediante perfusión 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 podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab intravenoso en la semana 10 (ver sección 4.4). En pacientes que respondan el tratamiento se debe continuar cada 8 semanas a partir de la semana 14. Debe suspenderse el tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14 (ver sección 5.1).

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

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

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de repetir el tratamiento con vedolizumab intravenoso, se puede considerar su administración una vez cada 4 semanas (ver sección 5.1). 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 perfusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab (ver sección 4.8).

Reservoritis

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

El tratamiento con vedolizumab debe iniciarse a la vez que se administra el estándar de tratamiento con antibióticos (por ejemplo, cuatro semanas de ciprofloxacina) (ver sección 5.1).

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 reservoritis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto de la edad (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Entyvio, 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, se debe administrar solo por vía intravenosa. Se debe reconstituir y diluir antes de la administración intravenosa.

Entyvio, 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, se administra como perfusión intravenosa durante 30 minutos. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la perfusión (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vedolizumab para uso intravenoso se debe administrar en un centro de salud equipado que permita controlar las reacciones de hipersensibilidad agudas, si ocurriera, incluyendo las reacciones anafilácticas. Cuando se administre vedolizumab intravenoso se monitorizará adecuadamente al paciente y se tendrán disponibles medidas de apoyo médico para su uso inmediato. Es necesario monitorizar a todos los pacientes de forma continua durante cada perfusión. Además, en las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la perfusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las perfusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la perfusión.

Trazabilidad

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

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización, se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (ver sección 4.8). También se notificaron reacciones de hipersensibilidad en pacientes que cambiaron de la formulación subcutánea a la intravenosa.

Si se produce una RRP grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de Entyvio inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos) (ver sección 4.3).

Si se produce una RRP de leve a moderada, puede interrumpirse la perfusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRP de leve a moderada, se debe continuar con la perfusión. Los médicos deben considerar el pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente perfusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRP de leve a moderada por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos (ver sección 4.8).

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada (ver sección 5.1).

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas para las que el intestino constituye una barrera defensora (ver sección 4.8). El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe vigilar atentamente en los pacientes la aparición de infecciones antes, durante y después del tratamiento.

Vedolizumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Mediante la unión a la integrina $\alpha_4\beta_7$ expresada en los linfocitos que migran al intestino, vedolizumab ejerce un efecto inmunosupresor específico del intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los profesionales sanitarios deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab, y considerar una derivación al neurólogo si se producen. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento se debe interrumpir 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 4.8).

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab o rituximab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes.

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

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

Vacunas de microorganismos vivos y orales

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

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- α (ver también sección 5.1.).

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 5.1).

4.5 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.

En pacientes adultos con reservoritis, vedolizumab se ha administrado conjuntamente con antibióticos (ver sección 5.1). No se ha estudiado la farmacocinética de vedolizumab en pacientes con reservoritis (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el efecto de vedolizumab sobre la farmacocinética de medicamentos comúnmente coadministrados.

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 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

En un pequeño estudio observacional prospectivo, la tasa de defectos congénitos graves fue del 7,4 % en 99 mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratadas con vedolizumab, y del 5,6 % en 76 mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratadas con otros agentes biológicos (riesgo relativo ajustado [RR]: 1,07, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,33, 3,52).

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 perfusión (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 la clasificación por órganos y sistemas, está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y poscomercialización. Dentro de las distintas categorías, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezamientos con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción/es adversa/s |
|---|------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuentes | Nasofaringitis |
| | Frecuentes | Neumonía Infección por <i>Clostridium difficile</i> Bronquitis Gastroenteritis Infección del tracto respiratorio superior Gripe Sinusitis Faringitis Herpes zóster |
| | Poco frecuentes | Infección del tracto respiratorio Candidiasis vulvovaginal Candidiasis oral |
| Trastornos del sistema inmunológico | Muy raras | Reacción anafiláctica Shock anafiláctico |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Parestesia |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Visión borrosa |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Dolor orofaríngeo Congestión nasal Tos |
| | Frecuencia no conocida | Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Absceso anal Fisura anal Náuseas Dispepsia Estreñimiento Distensión abdominal Flatulencia Hemorroides, Hemorragia rectal * |

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción/es adversa/s |
|---|-------------------|--|
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Enzimas hepáticas elevadas |
| | Muy raras | Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción Prurito Eccema Eritema Sudores nocturnos Acné |
| | Poco frecuentes | Foliculitis |
| Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Artralgia |
| | Frecuentes | Espasmos musculares Dolor de espalda Debilidad muscular Fatiga Dolor en una extremidad |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Pirexia, Reacción relacionada con la perfusión (astenia* y molestia en el pecho*), Reacción relacionada con el lugar de perfusión (incluyendo: dolor en el lugar de perfusión e irritación en el lugar de perfusión) |
| | Poco frecuentes | Escalofríos, Sensación de frío |

* Notificado en el estudio de reservoritis EARNEST

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos controlados GEMINI 1 y 2 (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 perfusión (RRP) (ver sección 4.4). Ningún Término Preferente individual notificado como RRP se produjo en una tasa superior al 1 %. La mayoría de las RRP fueron de intensidad leve o moderada y < 1 % provocaron la interrupción del tratamiento de estudio. Las RRP se resolvieron generalmente sin intervención o con intervención mínima después de la perfusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron durante las primeras 2 horas. De los pacientes que presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, los tratados con vedolizumab intravenoso tuvieron más reacciones relacionadas con la perfusión durante las 2 primeras horas que los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión no fueron graves y se produjeron durante la perfusión o durante la primera hora después de recibirla.

Se notificó una reacción adversa grave relacionada con la perfusión en un paciente con enfermedad de Crohn durante la segunda perfusión (los síntomas notificados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca) que se trató de manera satisfactoria mediante la interrupción de la perfusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona administrada intravenoso. 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 RRP al reanudar el tratamiento con vedolizumab intravenoso después de la pérdida de respuesta.

En el ensayo controlado EARNEST (reservoritis) 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 perfusión (RRP). 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 1 y 2 (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 en principio en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con vedolizumab una vez desaparecida la infección.

En los estudios controlados GEMINI 1 y 2 con vedolizumab intravenoso, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Con el tiempo, no se produjo un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

En el ensayo controlado EARNEST (reservoritis) 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 graves, que incluyen tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por salmonella, meningitis por listeria y colitis por citomegalovirus.

En los estudios clínicos con vedolizumab 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/m² fue superior a la registrada en los pacientes con un IMC inferior a 30 kg/m².

En los estudios clínicos con vedolizumab intravenoso (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), se registró una incidencia ligeramente superior de infecciones graves 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 a raíz del tratamiento con vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG05.

Mecanismo de acción

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

La integrina $\alpha_4\beta_7$ se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T colaboradores de memoria que migran preferentemente al tubo gastrointestinal (GI) y causan la inflamación que es característica de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las cuales son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto GI de origen immunológico. Vedolizumab reduce la inflamación gastrointestinal en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y reservoritis. 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 títes cabeza de algodón, un modelo de colitis ulcerosa.

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

Vedolizumab no afectó la vigilancia inmunitaria ni la inflamación del sistema nervioso central en encefalomielitis autoinmune experimental en primates no humanos, un modelo de esclerosis múltiple. Vedolizumab no afectó la respuesta inmunitaria a una estimulación antigénica en la dermis y el músculo (ver sección 4.4). Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver sección 4.4).

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 perfusión tras la administración de vedolizumab en sujetos con anticuerpos anti vedolizumab.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos con vedolizumab intravenoso en un rango de dosis de 0,2 a 10 mg/kg, se observó un grado de saturación > 95 % en los receptores $\alpha_4\beta_7$ de los subconjuntos de linfocitos circulantes implicados en la vigilancia inmunitaria del intestino.

Vedolizumab no afectó a la migración de CD4⁺ y CD8⁺ al SNC, lo que quedó demostrado por la no modificación de la relación CD4⁺/CD8⁺ en el líquido cefalorraquídeo antes y después de la administración de vedolizumab en voluntarios sanos. Estos datos son coherentes con las

investigaciones en primates no humanos, que no detectaron efectos sobre la vigilancia inmunitaria del sistema nervioso central.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa

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 ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 52 (GEMINI 1). Los pacientes reclutados habían fracasado al menos a 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 las variables de eficacia en la semana 6, se aleatorizaron 374 pacientes en un diseño doble ciego (3:2) para recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ respecto a la 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 la variable primaria y secundarias evaluadas.

Tabla 2. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 6

| Variables de eficacia | Placebo n = 149 | Vedolizumab IV 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 1, 2 cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 373 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 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. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la tabla 3 se muestran los resultados de la variable primaria y secundarias evaluadas.

Tabla 3. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 52

| Variables de eficacia | Placebo n = 126* | Vedolizumab IV cada 8 semanas n = 122 | Vedolizumab IV cada 4 semanas n = 125 |
|--|---------------------|---|---|
| Remisión clínica | 16 % | 42 % [†] | 45 % [†] |
| Respuesta clínica duradera [¶] | 24 % | 57 % [†] | 52 % [†] |
| Cicatrización de la mucosa | 20 % | 52 % [†] | 56 % [†] |
| Remisión clínica mantenida [#] | 9 % | 20 % [§] | 24 % [‡] |
| Remisión clínica sin corticosteroides [♦] | 14 % | 31 % [§] | 45 % [†] |

*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 < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

[#]Remisión clínica mantenida: 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 TNF α . 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 mantenida (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 8 semanas, vedolizumab cada 4 semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica en las semanas 10 y 14 usando las puntuaciones parciales de la escala Mayo se logró en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (32 % y 39 % respectivamente) comparado con los pacientes tratados con placebo (15 % y 21 %, respectivamente).

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

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

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

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

función social), y todas las subescalas del SF-36, incluido el resumen del componente físico (PCS) y el resumen del componente mental (MCS).

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 ensayos (GEMINI 2 y 3). Los pacientes incluidos 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.

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

El ensayo GEMINI 2 incluía 2 cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica (definida como una disminución \geq 70 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 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. La variable primaria fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver tabla 5).

GEMINI 3 fue un segundo ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF α (incluidos pacientes no respondedores primarios), así como en la población total, que también incluía pacientes que habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional y que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF α . Los pacientes (n = 416), de los que de forma aproximada 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. La variable primaria 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 la variable primaria no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los estudios GEMINI 2 y 3 en las semanas 6 y 10

| Estudio | Placebo | Vedolizumab IV |
|---|----------------|-----------------------|
| Variable de eficacia | | |
| Estudio GEMINI 2 | | |
| 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 (microg/ml) | | |
| Global‡ | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220) |
| Estudio GEMINI 3 | | |
| 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 mantenida#¶ | | |
| Global | 8 % (n = 207) | 15 % (n = 209) |
| Fracaso con antagonista(s) del TNF α ¶,‡ | 8 % (n = 157) | 12 % (n = 158) |
| 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

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

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

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

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

^ Variable exploratoria

Tabla 5. Resultados de eficacia de GEMINI 2 en la semana 52

| | Placebo n = 153* | Vedolizumab IV cada 8 semanas n = 154 | Vedolizumab IV cada 4 semanas n = 154 |
|--|---------------------|---|---|
| Remisión clínica | 22 % | 39 % [†] | 36 % [‡] |
| Respuesta clínica mejorada | 30 % | 44 % [†] | 45 % [‡] |
| Remisión clínica sin corticosteroides [§] | 16 % | 32 % [†] | 29 % [‡] |
| Remisión clínica mantenida [¶] | 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 2 en la semana 6 fue del 10 % (diferencia respecto a placebo del 2 %, IC del 95 %: -6, 10) al administrarse sin corticosteroides frente al 20 % (diferencia respecto a placebo del 14 %, IC del 95 %: -1, 29) al administrarse con corticosteroides concomitantes. En el estudio GEMINI 3, en las semanas 6 y 10 las tasas de remisión clínica fueron respectivamente del 18 % (diferencia respecto a placebo del 3 %, IC del 95 %: -7, 13) y del 22 % (diferencia respecto a placebo del 8 %, IC del 95 %: -3, 19) al administrarse sin corticosteroides frente a una tasa del 20 % (diferencia respecto a placebo del 11 %, IC del 95 %: 2, 20) y del 35 % (diferencia respecto a placebo del 23 %, IC del 95 %: 12, 33) al administrarse con corticosteroides concomitantes. Estos efectos se observaron con independencia de que se administrasen o no inmunomoduladores de forma concomitante.

Los análisis exploratorios proporcionan datos adicionales sobre las subpoblaciones clave estudiadas. En el ensayo GEMINI 2, aproximadamente la mitad de los pacientes habían fracasado previamente al tratamiento con antagonistas de TNF α . 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 ensayo GEMINI 2 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica mejorada se logró en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (16 % y 22 %, respectivamente), comparado con los pacientes tratados con placebo (7 % y 12 %, respectivamente). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en los momentos indicados. Los análisis de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes que eran no respondedores en la semana 6 pero que lograron una respuesta en las semanas 10 o 14, indican que los pacientes con enfermedad de Crohn no respondedores pueden beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10.

A los pacientes que presentaron perdida de respuesta a vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2 se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23 % de los pacientes en la semana 28 y en el 32 % en la semana 52.

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

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

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada 4 semanas y cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2, que fueron significativamente mayores comparado con el grupo de placebo desde el nivel basal a la semana 52 en las puntuaciones del EQ-5D y EQ-5D VAS, la puntuación total del IBDQ y las subescalas del IBDQ de síntomas intestinales y función sistémica.

Reservoritis

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos con reservoritis 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 reservoritis activa crónica (definido como antibiótico-dependiente (recurrente) o antibiótico-refractario), con una puntuación basal de Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI, índice de actividad de la reservoritis) 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 reservoritis.

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 primaria 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 6 muestra los resultados de la variable primaria y secundaria en la semana 14 y la Tabla 7 muestra los resultados de las variables secundarias en la semana 34.

Tabla 6. Eficacia de los resultados de EARNEST en la semana 14

| Variable de eficacia | 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 nivel basal

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

Tabla 7. Eficacia de los resultados de EARNEST en la semana 34

| Variable de eficacia | 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 resrvoritis) con antagonistas del TNF α (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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con vedolizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y resrvoritis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

En los pacientes a los que se administró 300 mg de vedolizumab mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, las concentraciones mínimas séricas medias en la semana 6 fueron de 27,9 microg/ml (DE ± 15,51) en colitis ulcerosa y de 26,8 microg/ml (DE ± 17,45) en enfermedad de Crohn. En los estudios con vedolizumab intravenoso, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 o 4 semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 11,2 microg/ml (DE ± 7,24) y de 38,3 microg/ml (DE ± 24,43), respectivamente. En los pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 13,0 micro/ml (DE ± 9,08) y de 34,8 microg/ml (DE ± 22,55), respectivamente.

Distribución

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

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

Eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional basados en los datos sobre la administración subcutánea e intravenosa indican que el aclaramiento de vedolizumab es de 0,162 l/día (por vía de eliminación lineal), aproximadamente, y la semivida plasmática es de 26 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que, aunque el bajo nivel de albúmina, mayor peso corporal y el tratamiento previo con fármacos anti-TNF pueden aumentar el aclaramiento de vedolizumab, la magnitud de estos efectos no se considera clínicamente relevante.

Linealidad/No linealidad

Vedolizumab mostró una farmacocinética lineal a concentraciones séricas superiores a 1 microg/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 espera que la edad afecte al aclaramiento de vedolizumab en pacientes con reservoritis. No se han realizado estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de vedolizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus. Dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos y la fertilidad masculina intacta que se observó en la integrina $\beta 7$ de los ratones knock-out, no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

La administración de vedolizumab a monas cynomolgus preñadas durante la mayor parte de la gestación no evidenció efecto sobre la teratogenicidad y el desarrollo prenatal o postnatal en recién nacidos de hasta 6 meses de edad. En el día 28 post-parto, se detectaron niveles bajos de vedolizumab (< 300 microg/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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monohidrocloruro de L-histidina
Hidrocloruro de L-arginina
Sacarosa
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad en uso de la solución reconstituida en el vial durante 8 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado la estabilidad en uso de la solución diluida en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección en una bolsa de perfusión durante 12 horas a una temperatura entre 20 °C y 25 °C o durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

La estabilidad en uso combinada de vedolizumab en el vial y en la bolsa de perfusión con cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para inyección es de un total de 12 horas a 20 °C - 25 °C o 24 horas a 2 °C – 8 °C. El periodo de 24 horas puede incluir hasta 8 horas en el caso de la solución reconstituida en el vial entre 2 °C y 8 °C y hasta 12 horas en el caso de la solución diluida en la bolsa de perfusión a una temperatura entre 20 °C y 25 °C. No obstante, la bolsa de perfusión se debe conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante el resto del periodo de 24 horas.

No congelar la solución reconstituida en el vial o la solución diluida en la bolsa de perfusión.

| | Condiciones de almacenamiento | |
|---|--------------------------------------|---------------------------|
| | Nevera (2 °C-8 °C) | 20 °C-25 °C |
| Solución reconstituida en el vial | 8 horas | No conservar ¹ |
| Solución diluida en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección | 24 horas ^{2,3} | 12 horas ² |

¹ En el caso de la reconstitución, se permiten hasta 30 minutos.

² Este tiempo supone que la solución reconstituida se diluye de forma inmediata en la solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección y se conserva solo en la bolsa de perfusión. El tiempo en el que la solución reconstituida se conserva en el vial se debe restar del tiempo en el que la solución se pueda conservar en la bolsa de perfusión.

³ Este periodo de tiempo puede incluir hasta 12 horas entre 20 °C y 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo para concentrado para solución para perfusión en vial de vidrio tipo 1 (20 ml) equipado con tapón de goma y precinto de aluminio protegido por una tapa de plástico.

Cada envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución y perfusión

1. Use una técnica aséptica para preparar la solución de Entyvio para perfusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpíe la parte superior con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 ml de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (entre 20 °C y 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 (entre 20 °C y 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.
6. Antes de la dilución, inspeccionar 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.
7. Una vez disuelto, inviértalo 3 veces suavemente.
8. Extraiga inmediatamente 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido a 250 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección y mezcle suavemente en la bolsa de perfusión (no hay que extraer 5 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección de la bolsa de perfusión antes de añadir Entyvio). No añada otros medicamentos a la solución para perfusión preparada o al equipo para perfusión intravenosa. Administre la solución para perfusión durante 30 minutos (ver sección 4.2).

Una vez reconstituida, la solución para perfusión se debe utilizar lo antes posible.

No conservar las cantidades no utilizadas de la solución reconstituida o de la solución para perfusión para su reutilización.

Cada vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca
medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de mayo del 2014
Fecha de la última renovación: 12 de diciembre del 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 ml.

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 108 mg de vedolizumab en 0,68 ml.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ producido en células de ovario de hámster chino (CHO) con tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución incolora o de color amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Entyvio está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o 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).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, ver sección 4.4. Se debe entregar a los pacientes el prospecto.

Posología

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

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

Con respecto a la pauta posológica por vía intravenosa, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de Entyvio 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

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

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

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

Repetición del tratamiento y dosis perdidas

Si se interrumpe el tratamiento con vedolizumab subcutáneo o si un paciente omite una dosis programada de vedolizumab subcutáneo, debe aconsejarse al paciente la inyección de la siguiente dosis subcutánea a la mayor brevedad posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración máxima de 46 semanas sin que se observase un aumento evidente de las reacciones adversas o de reacciones en el lugar de la inyección al reiniciarse el tratamiento con vedolizumab subcutáneo (ver sección 4.8).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ningún efecto de la edad (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

La solución inyectable Entyvio se debe administrar solo mediante inyección por vía subcutánea (con jeringa precargada o con pluma precargada).

Tras recibir la formación adecuada sobre la técnica correcta de inyección por vía subcutánea, el paciente podrá inyectarse por sí mismo vedolizumab subcutáneo si el médico así lo considera adecuado. También un cuidador puede realizar la inyección. Consulte el prospecto para obtener instrucciones más detalladas sobre la administración con una jeringa precargada o una pluma precargada.

Para obtener información adicional sobre el procedimiento de inyección, así como sobre las precauciones especiales relativas a la manipulación de la jeringa precargada o la pluma precargada, consulte la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada (ver sección 4.8).

Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (ver sección 4.3).

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada (ver sección 5.1).

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 4.8). El tratamiento no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe vigilar atentamente en los pacientes la aparición de infecciones antes, durante y después del tratamiento.

Vedolizumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se deben realizar pruebas de tuberculosis en los pacientes de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Mediante la unión a la integrina $\alpha_4\beta_1$ expresada en los linfocitos que migran al intestino, vedolizumab ejerce un efecto inmunosupresor específico del intestino. Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los profesionales sanitarios deben controlar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas neurológicos en los pacientes tratados con vedolizumab, y considerar una derivación al neurólogo si se

producen. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas (ver sección 4.8).

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab o rituximab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes.

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

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

Vacunas de microorganismos vivos y orales

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

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- α (ver también sección 5.1).

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 5.1).

Contenido de sodio

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

4.5 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.

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 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

En un pequeño estudio observacional prospectivo, la tasa de defectos congénitos graves fue del 7,4 % en 99 mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratadas con vedolizumab, y del 5,6 % en 76 mujeres con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratadas con otros agentes biológicos (riesgo relativo ajustado [RR]: 1,07, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,33, 3,52).

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos. No se han evaluado formalmente los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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.

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

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas, según la clasificación por órganos y sistemas, está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y poscomercialización. Dentro de las distintas categorías, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezamientos con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción/es adversa/s |
|--------------------------------------|-----------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuentes | Nasofaringitis |
| | Frecuentes | Neumonía Infección por <i>Clostridium difficile</i> Bronquitis Gastroenteritis Infección del tracto respiratorio superior Gripe Sinusitis Faringitis Herpes zóster |
| | Poco frecuentes | Infección del tracto respiratorio Candidiasis vulvovaginal Candidiasis oral |
| Trastornos del sistema inmunológico | Muy raras | Reacción anafiláctica Shock anafiláctico |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Parestesia |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Visión borrosa |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión |

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencia | Reacción/es adversa/s |
|---|------------------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Dolor orofaríngeo Congestión nasal Tos |
| | Frecuencia no conocida | Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Absceso anal Fisura anal Náuseas Dispepsia Estreñimiento Distensión abdominal Flatulencia Hemorroides |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Enzimas hepáticas elevadas |
| | Muy raras | Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción Prurito Eccema Eritema Sudores nocturnos Acné |
| | Poco frecuentes | Foliculitis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Artralgia |
| | Frecuentes | Espasmos musculares Dolor de espalda Debilidad muscular Fatiga Dolor en una extremidad |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Pirexia Dolor en la localización de una perfusión Irritación en el lugar de la perfusión Reacción relacionada con la perfusión Reacciones en la zona de inyección# |
| | Poco frecuentes | Escalofríos Sensación de frío |

*Solo administración por vía subcutánea.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones en la zona de inyección

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

Infecciones

En los estudios controlados con vedolizumab intravenoso GEMINI 1 y 2, la tasa de infecciones fue de 0,85 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron en principio en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con vedolizumab una vez desaparecida la infección.

En los estudios controlados con vedolizumab intravenoso GEMINI 1 y 2, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Con el tiempo, no se produjo un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

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

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

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

En los estudios clínicos con vedolizumab subcutáneo e intravenoso, la tasa de infecciones en los pacientes tratados con vedolizumab con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² fue superior a la observada en los pacientes con un ICM menor de 30 kg/m².

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

Neoplasias malignas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG05.

Mecanismo de acción

Vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la integrina $\alpha_4\beta_7$, que se expresa mayoritariamente en linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión a $\alpha_4\beta_7$ de ciertos linfocitos, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a la molécula de adhesión celular

adresina de la mucosa 1 (MadCAM-1), pero no a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1). MAdCAM-1 se expresa de manera principal en las células endoteliales del intestino y juega un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo gastrointestinal. Vedolizumab no se une a las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_E\beta_7$ ni inhibe su función.

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

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

Vedolizumab no afectó la vigilancia inmunitaria ni la inflamación del sistema nervioso central en encefalomielitis autoinmune experimental en primates no humanos, un modelo de esclerosis múltiple. Vedolizumab no afectó la respuesta inmunitaria a una estimulación antigénica en la dermis y el músculo (ver sección 4.4). Por el contrario, vedolizumab inhibió una respuesta inmunitaria a un estímulo antigénico gastrointestinal en voluntarios sanos (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

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

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos con vedolizumab intravenoso en un rango de dosis de 0,2 a 10 mg/kg, se observó un grado de saturación > 95 % en los receptores $\alpha_4\beta_7$ de los subconjuntos de linfocitos circulantes implicados en la vigilancia inmunitaria del intestino.

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

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa -vedolizumab intravenoso

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 ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia en las semanas 6 y 52 (GEMINI 1). Los pacientes reclutados habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o el antagonista del TNF 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 las variables de eficacia en la semana 6, se aleatorizaron 374 pacientes en un diseño doble ciego (3:2) para recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. La variable primaria fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ respecto a la 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 la variable primaria y secundarias evaluadas.

Tabla 2. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 6

| Variables de eficacia | Placebo n = 149 | Vedolizumab n = 225 |
|---|--------------------|------------------------|
| Respuesta clínica | 26 % | 47 %* |
| Remisión clínica [§] | 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 1, 2 cohortes de pacientes recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 373 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 1 de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. A partir de la semana 6, los pacientes que habían logrado una respuesta clínica y estaban recibiendo corticosteroides comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con remisión clínica en la semana 52. En la tabla 3 se muestran los resultados de la variable primaria y secundarias evaluadas.

Tabla 3. Resultados de eficacia de GEMINI 1 en la semana 52

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

*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 < 0,0001

[‡]p < 0,001

[§]p < 0,05

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

[#]Remisión clínica mantenida: 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 TNF α . 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 mantenida (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 8 semanas, vedolizumab cada 4 semanas y placebo, respectivamente.

Los pacientes que no tuvieron respuesta en la semana 6 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica en las semanas 10 y 14 usando las puntuaciones parciales de la escala Mayo se logró en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (32 % y 39 % respectivamente) comparado con los pacientes tratados con placebo (15 % y 21 %, respectivamente).

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

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

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

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

todas las subescalas del SF-36, incluido el resumen del componente físico (PCS) y el resumen del componente mental (MCS).

Colitis ulcerosa -vedolizumab para uso subcutáneo

La eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación en la escala Mayo de 6 a 12 con subpuntuación endoscópica ≥ 2) se demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia en la semana 52 (VISIBLE 1). En VISIBLE 1, los pacientes reclutados ($n = 383$) habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o antagonistas del TNF α (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunomoduladores.

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

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

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

En la tabla 4 se muestran los resultados de las variables principal y secundaria evaluadas.

Tabla 4. Resultados de eficacia de VISIBLE I en la semana 52

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

^aLas variables de eficacia se presentan en el orden en el que se realizaron los tests de secuencia fija para controlar el error de Tipo 1 error al 5 %

^bEn el grupo de pacientes tratados con placebo se incluyen los pacientes tratados con vedolizumab intravenoso en la semana 0 y en la semana 2, que se aleatorizaron para recibir placebo entre la semana 6 y la semana 52.

^cLa estimación de la diferencia de tratamiento y el valor de *p* de todas las variables de eficacia se basa en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel

^dRemisión clínica: puntuación en la escala Mayo completa ≤ 2 puntos, sin subpuntuación individual > 1 punto en la semana 52

^eCuración mucosa: subpuntuación endoscópica Mayo ≤ 1 punto

^fRespuesta clínica duradera: respuesta clínica en las semanas 6 y 52

^gRemisión clínica duradera: remisión clínica en las semanas 6 y 52

^hRemisión clínica sin corticoesteroides: pacientes tratados con corticosteroides basales por vía oral que habían interrumpido el tratamiento con éstos y se encontraban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes tratados con corticoesteroides al inicio fue de n = 24 en el grupo placebo, de n = 45 el grupo vedolizumab subcutáneo y de n = 21 el grupo vedolizumab intravenoso

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

Las variables de eficacia principal y secundarias se analizaron en los subgrupos de pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF α (37 %; n = 80) y de pacientes naïve a antagonistas del TNF α (63 %; n = 136). En la tabla 5 se muestran los resultados de los pacientes del estudio tratados con placebo y con vedolizumab subcutáneo en estos subgrupos.

Tabla 5. Resultados del estudio VISIBLE 1 en la semana 52 analizados en función de la respuesta al tratamiento anterior con antagonistas del TNF α

| | Tratamiento cada 2 semanas | |
|--|----------------------------|-----------------------|
| | Placebo | Vedolizumab SC 108 mg |
| Fracaso al tratamiento previo con antagonistas del TNFα | n = 19 | n = 39 |
| Remisión clínica | 5,3 % | 33,3 % |
| Curación mucosa | 5,3 % | 46,2 % |
| Respuesta clínica duradera | 15,8 % | 66,7 % |
| Remisión clínica duradera | 0 % | 2,6 % |
| Remisión clínica sin corticoesteroides ^a | 8,3 % | 27,3 % |
| Sin tratamiento previo con antagonistas del TNFα | n = 37 | n = 67 |
| Remisión clínica | 18,9 % | 53,7 % |
| Curación mucosa | 29,7 % | 62,7 % |
| Respuesta clínica duradera | 35,1 % | 62,7 % |
| Remisión clínica duradera | 8,1 % | 22,4 % |
| Remisión clínica sin costicoesteroides ^b | 8,3 % | 30,4 % |

^a Los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF α y recibieron corticoesteroides por vía oral al inicio del tratamiento fueron n = 12 en el grupo placebo y n = 22 en el grupo vedolizumab subcutáneo

^b Los pacientes que no fueron tratados con antagonistas del TNF α y recibieron corticoesteroides por vía oral al inicio del tratamiento fueron n = 12 en el grupo placebo y n = 23 en el grupo vedolizumab subcutáneo

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

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

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

Los pacientes del estudio VISIBLE 1 aleatorizados al grupo de tratamiento con vedolizumab intravenoso recibieron vedolizumab 300 mg intravenoso en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas hasta la semana 52. En la semana 52, estos pacientes participaron en el estudio en abierto de extensión y recibieron vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas. La remisión clínica, evaluada en función de la escala Mayo parcial, se mantuvo en el 77 % de los pacientes en la semana 24 tras cambiar al tratamiento con vedolizumab subcutáneo en el estudio en abierto de ampliación.

Enfermedad de Crohn -vedolizumab intravenoso

La eficacia y seguridad de vedolizumab intravenoso para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave (puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI] de 220 a 450) fue evaluada en 2 ensayos (GEMINI 2 y 3). Los pacientes incluidos habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o antagonistas del TNF α (incluidos pacientes no respondedores primarios). Se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de corticosteroides, inmunomoduladores y antibióticos.

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

El ensayo GEMINI 2 incluía 2 cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en un diseño doble ciego, y en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y habían logrado una respuesta clínica (definida como una disminución \geq 70 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 1 de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. Los pacientes que mostraron respuesta clínica en la semana 6 comenzaron un régimen de disminución de corticosteroides. La variable primaria fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52 (ver tabla 7).

GEMINI 3 fue un segundo ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional y al tratamiento con antagonistas del TNF α (incluidos pacientes no respondedores primarios), así como en la población total, que también incluía pacientes que habían fracasado al menos a 1 tratamiento convencional y que no habían recibido tratamiento previo con antagonistas del TNF α . Los pacientes (n = 416), de los que de forma aproximada 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. La variable primaria 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 6, aunque la variable primaria no se alcanzó, los análisis exploratorios muestran resultados clínicamente relevantes.

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

| Estudio | Placebo | Vedolizumab IV |
|---|----------------|-----------------------|
| Variable de eficacia | | |
| Estudio GEMINI 2 | | |
| 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 (microg/ml) | | |
| Global‡ | -0,5 (n = 147) | -0,9 (n = 220) |
| Estudio GEMINI 3 | | |
| 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 mantenida#¶ | | |
| Global | 8 % (n = 207) | 15 % (n = 209) |
| Fracaso con antagonista(s) del TNF α ¶,‡ | 8 % (n = 157) | 12 % (n = 158) |
| 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

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

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

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

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

^ Variable exploratoria

Tabla 7. Resultados de eficacia de GEMINI 2 en la semana 52

| | Placebo n = 153* | Vedolizumab IV cada 8 semanas n = 154 | Vedolizumab IV cada 4 semanas n = 154 |
|--|---------------------|---|---|
| Remisión clínica | 22 % | 39 % [†] | 36 % [‡] |
| Respuesta clínica mejorada | 30 % | 44 % [†] | 45 % [‡] |
| Remisión clínica sin corticosteroides [§] | 16 % | 32 % [†] | 29 % [‡] |
| Remisión clínica mantenida [¶] | 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 2 en la semana 6 fue del 10 % (diferencia respecto a placebo del 2 %, IC del 95 %: -6, 10) al administrarse sin corticosteroides frente al 20 % (diferencia respecto a placebo del 14 %, IC del 95 %: -1, 29) al administrarse con corticosteroides concomitantes. En el estudio GEMINI 3, en las semanas 6 y 10 las tasas de remisión clínica fueron respectivamente del 18 % (diferencia respecto a placebo del 3 %, IC del 95 %: -7, 13) y del 22 % (diferencia respecto a placebo del 8 %, IC del 95 %: -3, 19) al administrarse sin corticosteroides frente a una tasa del 20 % (diferencia respecto a placebo del 11 %, IC del 95 %: 2, 20) y del 35 % (diferencia respecto a placebo del 23 %, IC del 95 %: 12, 33) al administrarse con corticosteroides concomitantes. Estos efectos se observaron con independencia de que se administrasen o no inmunomoduladores de forma concomitante.

Los análisis exploratorios proporcionan datos adicionales sobre las subpoblaciones clave estudiadas. En el ensayo GEMINI 2, aproximadamente la mitad de los pacientes habían fracasado previamente al tratamiento con antagonistas de TNF α . 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 ensayo GEMINI 2 continuaron en el estudio y recibieron vedolizumab cada 4 semanas. La respuesta clínica mejorada se logró en las semanas 10 y 14 en una mayor proporción de pacientes tratados con vedolizumab (16 % y 22 %, respectivamente), comparado con los pacientes tratados con placebo (7 % y 12 %, respectivamente). No hubo diferencias clínicamente relevantes en la remisión clínica entre los grupos de tratamiento en los momentos indicados. Los análisis de la remisión clínica en la semana 52 en pacientes que eran no respondedores en la semana 6 pero que lograron una respuesta en las semanas 10 o 14, indican que los pacientes con enfermedad de Crohn no respondedores pueden beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10.

A los pacientes que presentaron perdida de respuesta a vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2 se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23 % de los pacientes en la semana 28 y en el 32 % en la semana 52.

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

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

Los análisis exploratorios muestran mejoras clínicamente relevantes en los grupos de vedolizumab cada 4 semanas y cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2, que fueron significativamente mayores comparado con el grupo de placebo desde el nivel basal a la semana 52 en las puntuaciones del EQ-5D y EQ-5D VAS, la puntuación total del IBDQ y las subescalas del IBDQ de síntomas intestinales y función sistémica.

Enfermedad de Crohn -vedolizumab para uso subcutáneo

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

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

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

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

En la tabla 8 se muestran los resultados de las variables principal y secundaria evaluadas.

Tabla 8. Resultados de eficacia de VISIBLE 2 en la semana 52

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

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

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

[‡]La estimación de la diferencia de tratamiento y el valor de p de todas las variables de eficacia se basa en la prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel

[§]Remisión clínica: puntuación CDAI \leq 150 en la semana 52

[#]Respuesta clínica mejorada: disminución \geq 100 puntos en la puntuación CDAI en la semana 52 con respecto a la puntuación basal (semana 0)

^{**}Remisión clínica sin corticoesteroides: pacientes tratados con corticosteroides basales por vía oral que habían interrumpido su administración y se encontraban en remisión clínica en la semana 52. El número de pacientes tratados con corticoesteroides al inicio fue de n = 44 en el grupo placebo y de n = 95 en el grupo vedolizumab subcutáneo

^{††} Remisión clínica (puntuación CDAI \leq 150 en la semana 52) en pacientes naïve a antagonistas del TNF α (n = 63 en el grupo placebo; n = 107 en el grupo vedolizumab subcutáneo)

^{††} Valor de p nominal

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

Las variables de eficacia primaria y secundarias se analizaron en los subgrupos de pacientes naïve a antagonistas del TNF α (42 %; n = 170), de pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con antagonistas del TNF α (51 %; n = 210) y de pacientes expuestos a tratamiento premio con antagonistas del TNF α , pero que no fracasaron al tratamiento (7 %; n = 29). En las tablas 9 y 10 se muestran los resultados de los pacientes del estudio tratados con placebo y con vedolizumab subcutáneo en estos subgrupos.

Tabla 9. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes naïve a antagonistas del TNF α en VISIBLE 2

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

^{**} Los pacientes naïve a antagonistas del TNF α que recibieron corticoesteroides basales por vía oral fueron n = 22 en el grupo placebo y n = 39 en el grupo vedolizumab subcutáneo

Tabla 10. Resultados de eficacia de la semana 52 en pacientes que fracasaron al tratamiento con antagonistas del TNF α en VISIBLE 2

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

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

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con vedolizumab en 1 o más grupos de la población pediátrica en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

En los pacientes a los que se administró 300 mg de vedolizumab intravenoso mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, las concentraciones mínimas séricas medias en la semana 6 fueron de 27,9 microg/ml (DE \pm 15,51) en colitis ulcerosa y de 26,8 microg/ml (DE \pm 17,45) en enfermedad de Crohn. En los estudios con vedolizumab intravenoso, a partir de la semana 6, los pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso cada 8 o 4 semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 11,2 microg/ml (DE \pm 7,24) y de 38,3 microg/ml (DE \pm 24,43), respectivamente. En los pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 13,0 microg/ml (DE \pm 9,08) y de 34,8 microg/ml (DE \pm 22,55), respectivamente.

Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn tratados con vedolizumab subcutáneo en los ensayos clínicos, recibieron 108 mg de vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas a partir de la semana 6. En los pacientes con colitis ulcerosa las concentraciones mínimas séricas medias en estado estacionario fueron de 35,8 microg/ml (DE \pm 15,2) y en los pacientes con enfermedad de Crohn de 31,4 microg/ml (DE \pm 14,7). La biodisponibilidad del vedolizumab tras la administración de una única

dosis de 108 mg por vía subcutánea con respecto a la administración por vía intravenosa de una única dosis fue, aproximadamente, del 75 %. La mediana del período de tiempo necesario para lograr una concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 7 días (intervalo de 3 a 14 días), y la concentración sérica máxima media (C_{max}) fue de 15,4 microg/ml (DE \pm 3,2).

Distribución

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

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

Eliminación

Los análisis de farmacocinética poblacional basados en los datos sobre la administración subcutánea e intravenosa indican que el aclaramiento de vedolizumab es de 0,162 l/día (por vía de eliminación lineal), aproximadamente y la semivida plasmática es de 26 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que, aunque el bajo nivel de albúmina, mayor peso corporal y el tratamiento previo con fármacos anti-TNF pueden aumentar el aclaramiento de vedolizumab, la magnitud de estos efectos no se considera clínicamente relevante.

Linealidad/No linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus. Dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos y la fertilidad masculina intacta que se observó en la integrina $\beta 7$ de los ratones knock-out, no se espera que vedolizumab afecte a la fertilidad masculina.

La administración de vedolizumab a monas cynomolgus preñadas durante la mayor parte de la gestación no evidenció efecto sobre la teratogenicidad y el desarrollo prenatal o postnatal en recién nacidos de hasta 6 meses de edad. En el día 28 post-parto, se detectaron niveles bajos de vedolizumab (< 300 microg/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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado
Citrato sódico dihidratado
L-histidina
Monohidrocloruro de L-histidina
Hidrocloruro de L-arginina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar las jeringas precargadas o las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
No congelar.

Si fuese necesario, una única jeringa precargada o pluma precargada puede permanecer fuera de la nevera protegida de la luz a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 7 días. No utilizar la jeringa precargada ni la pluma precargada si permanecen fuera de la nevera más tiempo del indicado previamente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable en jeringa de vidrio tipo 1 (1 ml) con aguja de 1,27 cm y calibre 27. La jeringa cuenta con una protección de goma para la aguja, recubierta por una funda de plástico, y un tapón de goma.

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

Envases de 1 o 2 jeringas precargadas y envases múltiples de 6 (6 envases de 1 jeringa precargada) jeringas precargadas.

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable en pluma precargada con jeringa de vidrio tipo 1 (1 ml) con aguja de 1,27 cm del calibre 27. La jeringa cuenta con una protección de goma para la aguja, recubierta por una funda de plástico, y un tapón de goma.

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

Envases de 1 o 2 plumas precargadas y envases múltiples de 6 (6 envases de 1 pluma precargada) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la administración

Tras sacar la jeringa precargada o la pluma precargada de la nevera, esperar 30 minutos antes de proceder a la inyección a fin de que la solución alcance la temperatura ambiente.

No dejar la jeringa precargada o la pluma precargada expuestas directamente a la luz del sol.

No congelar. No utilizar en caso de congelación.

Comprobar visualmente en la solución la ausencia de partículas o cambios de color antes de proceder a su administración. La solución debe ser incolora o mostrar un color amarillento. No utilizar la jeringa precargada o la pluma precargada si presenta partículas o cambios de color.

Cada jeringa precargada o pluma precargada es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca
medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/14/923/002: 1 jeringa precargada
EU/1/14/923/003: 2 jeringas precargadas
EU/1/14/923/004 - envase múltiple: 6 (6 envases de 1 jeringa precargada) jeringas precargadas

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/14/923/005: 1 pluma precargada
EU/1/14/923/006: 2 plumas precargadas
EU/1/14/923/007 - envase múltiple: 6 (6 envases de 1 pluma precargada) plumas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de mayo del 2014
Fecha de la última renovación: 12 de diciembre del 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y
FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
EE. UU.

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.
9450 Winnetka Avenue North
Minneapolis
MN 55445
EE. UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE (300 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.
Tras la reconstitución cada ml contiene 60 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (300 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Entyvio 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

vedolizumab

Vía intravenosa tras reconstitución y dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE (CON BLUE BOX) – JERINGA PRECARGADA (108 mg)
(ENVASES MÚLTIPLES NO INCLUIDOS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada
2 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/002
EU/1/14/923/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}

SN {número}

NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX) (108 mg)
(6 × 1 JERINGAS PRECARGADAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 (6 envases de 1 jeringa precargada) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/004 (6 × 1 jeringas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE INTERMEDIO PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX) – JERINGAS PRECARGADAS (108 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada

Componente de un envase múltiple, no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la jeringa precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/004 (6 × 1 jeringas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**ENVASE CON PELÍCULA DE SELLADO (JERINGA PRECARGADA) (108 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada
vedolizumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S (con respecto al logotipo de Takeda)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Un solo uso.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE JERINGA (108 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Entyvio 108 mg inyectable

vedolizumab

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,68 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE (CON BLUE BOX) – PLUMA PRECARGADA (108 mg)
(ENVASES MÚLTIPLES NO INCLUIDOS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

2 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Únicamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la pluma precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/005
EU/1/14/923/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}

SN {número}

NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX) (108 mg)
(6 × 1 PLUMAS PRECARGADAS)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 (6 envases de 1 pluma precargada) plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Únicamente para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la pluma precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/007 (6 × 1 plumas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE INTERMEDIO PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX) – PLUMA PRECARGADA (108 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada
vedolizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 108 mg de vedolizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 pluma precargada

Componente de un envase múltiple, no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Únicamente para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener la pluma precargada en el estuche exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/923/007 (6 × 1 plumas precargadas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Entyvio 108 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ENVASE CON PELÍCULA DE SELLADO (PLUMA PRECARGADA) (108 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada
vedolizumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S (con respecto al logotipo de Takeda)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Un solo uso.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE PLUMA (108 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Entyvio 108 mg inyectable
vedolizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,68 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Entyvio 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión vedolizumab

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Entyvio y para qué se utiliza

Qué es Entyvio

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

Cómo funciona Entyvio

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

Para qué está indicado Entyvio

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

- colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- enfermedad de Crohn activa de moderada a grave
- reservoritis 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 de manera satisfactoria o no tolera dichos medicamentos, su médico puede prescribirle Entyvio para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

Enfermedad de Crohn

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

Reservoritis

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

2. Qué necesita saber antes de que le administren 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 enfermero 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 visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (**LMP**).
- si tiene una **infección**, o cree que tiene una infección, -los signos pueden ser temblores, tos persistente o fiebre alta-. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no se tratan.
- si experimenta signos de **una reacción alérgica u otra reacción a la perfusión**, como silbidos, dificultad para respirar, habones, picores, hinchazón o mareos. Éstos podrían producirse durante o después de la perfusión. Para información más detallada, consulte el apartado sobre perfusión y reacciones alérgicas en la sección 4.
- si va a recibir alguna **vacuna** o la ha recibido recientemente. Entyvio puede afectar al modo en que usted responde a una vacuna.
- si tiene cáncer, dígaselo a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.
- si no se siente nada mejor, dado que el vedolizumab puede tardar hasta 14 semanas en actuar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn muy activa.

Niños y adolescentes

Entyvio no está recomendado para su uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información sobre la utilización de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Entyvio

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

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

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

- natalizumab (un medicamento indicado para tratar la esclerosis múltiple) o
 - rituximab (un medicamento indicado para tratar ciertos tipos de cáncer y la artritis reumatoide).
- Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo administrar Entyvio

Cuánto Entyvio se le administrará

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

La dosis recomendada es de 300 mg de Entyvio que le serán administrados según se incluye a continuación (ver tabla):

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

Su médico puede decidir modificar este calendario de tratamiento en función de cómo responda al tratamiento con Entyvio.

- Su médico o enfermero le administrará el medicamento, mediante un sistema de perfusión con goteo en 1 de las venas del brazo (perfusión intravenosa) durante unos 30 minutos.
- En las primeras 2 perfusiones, su médico o enfermero le supervisarán de forma cuidadosa durante la perfusión y aproximadamente, durante 2 horas después de haber completado la misma. En el resto de perfusiones (después de las 2 primeras), se le supervisará durante la perfusión y durante aproximadamente 1 hora después de haber completado la misma.

Si olvida o falta a una cita para recibir una perfusión de Entyvio

Si olvida o falta a una cita para recibir la perfusión, concierte otra cita tan pronto como le sea posible.

Si interrumpe el tratamiento con Entyvio

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

Informe 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, picor de la piel, hinchazón, sensación de malestar, dolor en el lugar de perfusión, enrojecimiento de la piel, e
- infecciones (pueden afectar a 1 de cada 10 personas) – con signos como: escalofríos o temblores, fiebre alta o erupciones

Otros efectos adversos

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

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

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

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

- neumonía
- infección bacteriana del intestino grueso por *Clostridium difficile*
- fiebre
- infección respiratoria
- cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- cansancio
- tos
- gripe
- dolor de espalda
- dolor de garganta
- sinusitis
- picor/prurito
- erupción y enrojecimiento
- dolor en las extremidades
- calambres musculares
- debilidad muscular
- infección de garganta
- gripe estomacal
- infección anal
- dolor anal
- heces duras
- estómago hinchado
- flatulencias
- tensión arterial alta
- entumecimiento u hormigueo
- ardor de estómago
- hemorroides
- nariz taponada
- eccema

- sudoración nocturna
- acné (espinillas)
- sangrado rectal
- molestias en el pecho
- herpes zóster

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

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

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

- reacción alérgica repentina y grave que puede causar dificultad para respirar, inflamación, aceleración del ritmo cardíaco, sudoración, bajada de tensión arterial, mareo, pérdida del conocimiento y desmayo (reacción anafiláctica y shock anafiláctico)
- inflamación del hígado (hepatitis). Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cardenales

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 o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). 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.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, y en la etiqueta, después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Entyvio es para un solo uso.

Vial cerrado: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el estuche original para protegerlo de la luz.

Soluciones reconstituidas y diluidas: Utilizar inmediatamente. Si esto no es posible, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 8 horas entre 2 °C y 8 °C. La solución diluida en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección se puede conservar hasta 12 horas a temperatura ambiente igual o inferior a 25 °C, hasta 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C) o hasta 12 horas a temperatura ambiente en la nevera (entre 2 °C y 8 °C). El periodo de 24 horas puede incluir hasta 8 horas en el caso de la solución reconstituida en el vial entre 2 °C y 8 °C y hasta 12 horas en el caso de la solución diluida en la bolsa de perfusión a una temperatura entre 20 °C y 25 °C. No obstante, la bolsa de perfusión se debe conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante el resto del periodo de 24 horas. El tiempo en que la solución reconstituida se mantenga en el vial se debe restar del tiempo en que la solución se mantenga en la bolsa de perfusión.

No congelar.

No utilizar este medicamento si se observa presencia de partículas en el líquido o decoloración (la solución debe ser transparente u opalescente, incolora o con una tonalidad amarillenta) antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Entyvio

- El **principio activo** es vedolizumab. Cada vial contiene 300 mg de vedolizumab.
- Los **demás componentes** son L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, sacarosa y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

Este prospecto está disponible en formato adecuado para pacientes ciegos o con visión reducida y puede solicitarse al representante local del titular de la autorización de comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Trazabilidad

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

Instrucciones para la reconstitución y perfusión

1. Use una técnica aséptica para preparar la solución de Entyvio para perfusión intravenosa.
2. 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 a una temperatura ambiente entre 20 °C y 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 de goma 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 una temperatura ambiente entre 20 °C y 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.
6. Antes de la dilución, inspeccionar 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.
7. Una vez disuelto, inviértalo 3 veces suavemente.
8. Extraiga inmediatamente 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido usando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 ml (300 mg) de Entyvio reconstituido a 250 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección y mezcle suavemente en la bolsa de perfusión (no hay que extraer 5 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección de la bolsa de perfusión antes de añadir Entyvio). No añada otros medicamentos a la solución para perfusión

preparada o al equipo para perfusión intravenosa. Administre la solución para perfusión durante 30 minutos.

Una vez reconstituida, la solución para perfusión se debe utilizar lo antes posible.

| | Condiciones de almacenamiento | |
|---|--------------------------------------|---------------------------|
| | Nevera (2 °C-8 °C) | 20 °C-25 °C |
| Solución reconstituida en el vial | 8 horas | No conservar ¹ |
| Solución diluida en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección | 24 horas ^{2,3} | 12 horas ² |

¹ En el caso de la reconstitución, se permiten hasta 30 minutos.

² Este tiempo supone que la solución reconstituida se diluye de forma inmediata en la solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para inyección y se conserva solo en la bolsa de perfusión. El tiempo en el que la solución reconstituida se conserva en el vial se debe restar del tiempo en el que la solución se pueda conservar en la bolsa de perfusión.

³ Este periodo de tiempo puede incluir hasta 12 horas a 20 °C y 25 °C.

No congelar. No conservar las cantidades no utilizadas de la solución reconstituida o la solución para perfusión para su reutilización.

Cada vial es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el paciente

Entyvio 108 mg solución inyectable en jeringa precargada vedolizumab

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Entyvio y para qué se utiliza

Qué es Entyvio

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

Cómo funciona Entyvio

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

Para qué está indicado Entyvio

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

- colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Entyvio

No use Entyvio

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

Advertencias y precauciones

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

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

- si experimenta visión doble, borrosa o pérdida de visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (**LMP**).
- si tiene una **infección**, o cree que tiene una infección -los signos pueden ser temblores, tos persistente o fiebre alta-. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no se tratan.
- si experimenta signos de **una reacción alérgica** como silbidos, dificultad para respirar, habones, picores, hinchazón o mareos. Para información más detallada, consulte el apartado sobre reacciones alérgicas en la sección 4.
- si va a recibir alguna **vacuna** o la ha recibido recientemente. Entyvio puede afectar al modo en que usted responde a una vacuna.
- si tiene cáncer, dígaselo a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.
- si no se siente nada mejor, dado que el vedolizumab puede tardar hasta 14 semanas en actuar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn muy activa.

Niños y adolescentes

Entyvio no está recomendado para su uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información sobre la utilización de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Entyvio

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

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

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

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

Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Entyvio 108 mg solución inyectable contiene sodio

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

3. Cómo usar Entyvio

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

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

Cuánto Entyvio se le administrará

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

La dosis recomendada es de 108 mg de Entyvio administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 2 semanas.

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

Cómo inyectar Entyvio

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

Si olvidó u omitió una inyección de Entyvio

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

Si interrumpe el tratamiento con Entyvio

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

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

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

Otros efectos adversos

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

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

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

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

- neumonía
- infección bacteriana del intestino grueso por *Clostridium difficile*
- fiebre
- infección respiratoria
- cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- cansancio
- tos
- gripe
- dolor de espalda
- dolor de garganta
- sinusitis
- picor/prurito
- erupción y enrojecimiento
- dolor en las extremidades
- calambres musculares
- debilidad muscular
- infección de garganta
- gripe estomacal
- infección anal
- dolor anal
- heces duras
- estómago hinchado
- flatulencias
- tensión arterial alta

- entumecimiento u hormigüeo
- ardor de estómago
- hemorroides
- nariz taponada
- eccema
- sudoración nocturna
- acné (espinillas)
- reacciones en la zona de la inyección (dolor, hinchazón, eritema o picor)
- herpes zóster

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

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

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

- reacción alérgica repentina y grave que puede causar dificultad para respirar, inflamación, aceleración del ritmo cardíaco, sudoración, bajada de tensión arterial, mareo, pérdida del conocimiento y desmayo (reacción anafiláctica y shock anafiláctico)
- inflamación del hígado (hepatitis). Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cardenales

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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). 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.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, y en la etiqueta, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Entyvio es para un solo uso.
Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar la(s) jeringa(s) precargada(s) en el estuche original para protegerla(s) de la luz. Si fuese necesario, una única jeringa precargada puede conservarse fuera de la nevera protegida de la luz a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante 7 días, como máximo. No utilice la jeringa si lleva más de 7 días fuera de la nevera.
- No congelar. No exponer directamente a la luz del sol.
- No utilizar este medicamento si se observa presencia de partículas en el líquido o decoloración (debe ser incolora o presentar una tonalidad amarillenta) antes de la administración.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Entyvio

- El **principio activo** es vedolizumab. Cada jeringa precargada contiene 108 mg de vedolizumab.
- Los **demás componentes** son ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Entyvio es una solución inyectable incolora o de color amarillento que se proporciona en una jeringa precargada de vidrio con un dispositivo de seguridad automático que protege la aguja tras finalizar la inyección. La jeringa cuenta con una protección de goma para la aguja, recubierta por una funda de plástico y un tapón de goma.
- Entyvio está disponible en estuches con 1 o 2 jeringas precargadas y en envases múltiples con 6 (6 × 1) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél./Tel. : +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH

Tel.: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ

Tel.: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.

Tel.: +34 917 90 42 22

medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS

Tel.: +33 1 40 67 33 00

medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: 1800 937 970

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel.: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel.: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.

Tel.: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS

Tlf.: +47 800 800 30

medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

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

medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.

Tel.: +48223062447

medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 120 1457

medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba

d.o.o.

Tel.: +386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh./Tel.: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel.: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

Este prospecto está disponible en formato adecuado para pacientes ciegos o con visión reducida y puede solicitarse al representante local del titular de la autorización de comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

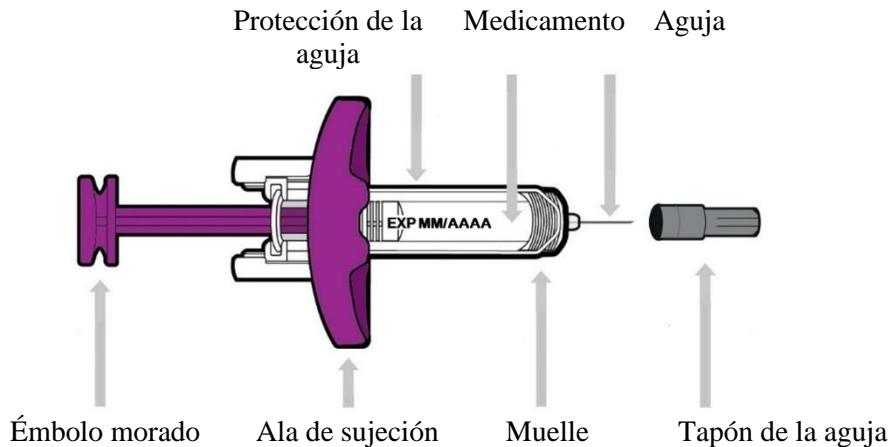
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones de uso:

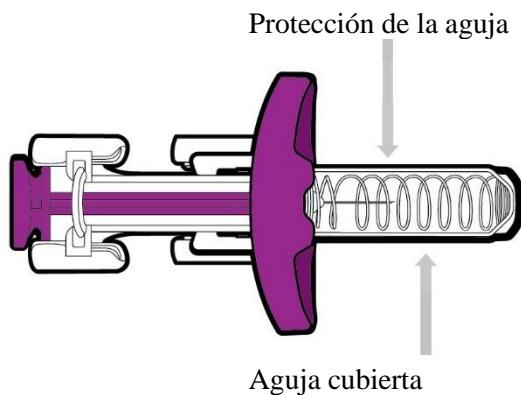
Lea y siga estas instrucciones antes de proceder a la inyección. Su médico, enfermero o farmacéutico deben mostrarle cómo utilizar la jeringa precargada de Entyvio antes de usarla por primera vez.

Su jeringa precargada de Entyvio de un solo uso

Antes de usar



Después de usar



Cada jeringa precargada incorpora una protección para la aguja que la cubre automáticamente tras presionar el émbolo al máximo y soltarlo.

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

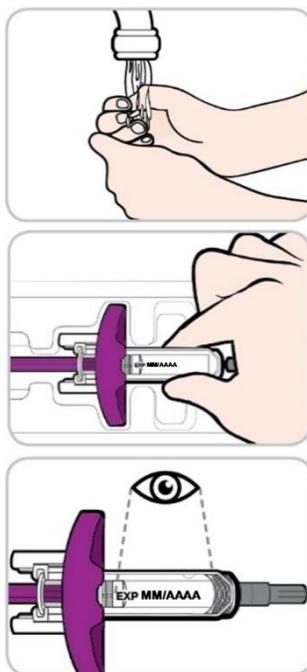
- Saque el estuche de la jeringa precargada de la nevera.
 - Si abre el estuche por primera vez, asegúrese de que esté correctamente cerrado. **No** utilice la(s) jeringa(s) precargada(s) si el cierre del estuche está roto o si falta.
 - Verifique la fecha de caducidad (EXP) indicada en el estuche. **No** la utilice si la fecha de caducidad indicada ya ha pasado.
 - Extraiga una jeringa precargada del estuche. Almacene el resto de jeringas precargadas en la nevera dentro del estuche.
- Espere **30 minutos** a que la jeringa precargada adquiera la temperatura ambiente.
 - **No** caliente la jeringa precargada de otro modo.
 - **No** la exponga directamente a la luz del sol.
 - **No** extraiga la jeringa precargada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
 - Un apósito con alcohol.
 - Una gasa o trozo de algodón.
 - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes.

Esperar 30 minutos



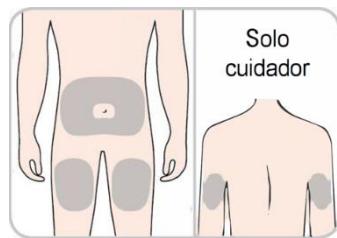
2) Abra y compruebe la jeringa precargada

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



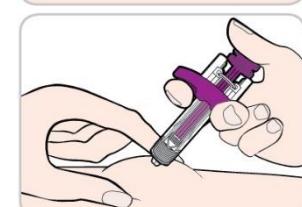
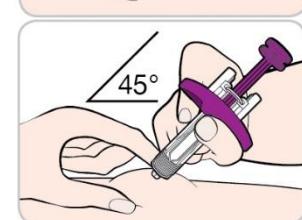
3) Prepare la zona de inyección

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



4) Inyecte Entyvio

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



5) Deseche el material utilizado

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



Prospecto: información para el paciente

Entyvio 108 mg solución inyectable en pluma precargada vedolizumab

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Entyvio y para qué se utiliza

Qué es Entyvio

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

Cómo funciona Entyvio

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

Para qué está indicado Entyvio

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

- colitis ulcerosa activa de moderada a grave
- enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Entyvio

No use Entyvio

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

Advertencias y precauciones

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

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

- si experimenta visión doble, borrosa o pérdida de visión, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o pierna, un cambio en su modo de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de sensibilidad, confusión o pérdida de memoria. Todos estos síntomas podrían corresponder a una **complicación cerebral grave y potencialmente mortal** conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (**LMP**).
- si tiene una **infección**, o cree que tiene una infección -los signos pueden ser escalofríos, temblores, tos persistente o fiebre alta-. Algunas infecciones pueden ser graves e incluso potencialmente mortales si no se tratan.
- si experimenta signos de **una reacción alérgica** como silbidos, dificultad para respirar, habones, picores, hinchazón o mareos. Para información más detallada, consulte el apartado sobre reacciones alérgicas en la sección 4.
- si va a recibir alguna **vacuna** o la ha recibido recientemente. Entyvio puede afectar al modo en que usted responde a una vacuna.
- si tiene cáncer, dígaselo a su médico. Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.
- si no se siente nada mejor, dado que el vedolizumab puede tardar hasta 14 semanas en actuar en algunos pacientes con enfermedad de Crohn muy activa.

Niños y adolescentes

Entyvio no está recomendado para su uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) debido a la falta de información sobre la utilización de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Entyvio

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

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

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

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

Su médico tendrá que decidir si es posible administrarle Entyvio.

Embarazo y lactancia

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Entyvio 108 mg solución inyectable contiene sodio

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

3. Cómo usar Entyvio

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

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

Cuánto Entyvio se le administrará

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

La dosis recomendada es de 108 mg de Entyvio administrados mediante inyección subcutánea una vez cada 2 semanas.

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

Cómo inyectar Entyvio

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

Si olvidó u omitió una inyección de Entyvio

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

Si interrumpe el tratamiento con Entyvio

No debe dejar de usar Entyvio sin hablar antes con su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

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

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

Otros efectos adversos

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

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

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

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

- neumonía
- infección bacteriana del intestino grueso por *Clostridium difficile*
- fiebre
- infección respiratoria
- cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- cansancio
- tos
- gripe
- dolor de espalda
- dolor de garganta
- sinusitis
- picor/prurito
- erupción y enrojecimiento
- dolor en las extremidades
- calambres musculares
- debilidad muscular
- infección de garganta
- gripe estomacal
- infección anal
- dolor anal
- heces duras
- estómago hinchado
- flatulencias
- tensión arterial alta
- entumecimiento u hormigueo

- ardor de estómago
- hemorroides
- nariz taponada
- eccema
- sudoración nocturna
- acné (espinillas)
- reacciones en la zona de la inyección (dolor, hinchazón, eritema o picor)
- herpes zóster

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

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

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

- reacción alérgica repentina y grave que puede causar dificultad para respirar, inflamación, aceleración del ritmo cardíaco, sudoración, bajada de tensión arterial, mareo, pérdida del conocimiento y desmayo (reacción anafiláctica y shock anafiláctico)
- inflamación del hígado (hepatitis). Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cardenales

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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). 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.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, y en la etiqueta, después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Entyvio es para un solo uso.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar la(s) pluma(s) precargada(s) en el estuche original para protegerlas de la luz. Si fuese necesario, una única pluma precargada puede conservarse fuera de la nevera protegida de la luz a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante 7 días, como máximo. No utilice la pluma si lleva más de 7 días fuera de la nevera.
- No congelar. No exponer directamente a la luz del sol.
- No utilizar este medicamento si se observa presencia de partículas en el líquido o decoloración (debe ser incolora o presentar una tonalidad amarillenta) antes de la administración.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Entyvio

- El **principio activo** es vedolizumab. Cada pluma precargada contiene 108 mg de vedolizumab.
- Los **demás componentes** son ácido cítrico monohidratado, citrato sódico dihidratado, L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina, hidrocloruro de L-arginina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Entyvio es una solución inyectable incolora o de color amarillento que se proporciona en una pluma precargada de vidrio con un mecanismo de seguridad automático que protege y bloquea la aguja tras extraer el dispositivo de la zona de inyección
- Entyvio está disponible en estuches con 1 o 2 plumas precargadas y en envases múltiples con 6 (6 × 1) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel.: +356 2141 9070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH

Tel.: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ

Tel.: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.

Tel.: +34 917 90 42 22

medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS

Tel.: +33 1 40 67 33 00

medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 377 88 96

medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel.: 1800 937 970

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel.: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel.: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.

Tel.: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS

Tlf.: +47 800 800 30

medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

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

medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.

Tel.: +48223062447

medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel.: +351 21 120 1457

medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel.: +40 21 335 03 91

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.

Tel.: +386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh./Tel.: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel.: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel.: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

Este prospecto está disponible en formato adecuado para pacientes ciegos o con visión reducida y puede solicitarse al representante local del titular de la autorización de comercialización.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Trazabilidad

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

Instrucciones de uso:

Lea y siga estas instrucciones antes de proceder a la inyección. Su médico, enfermero o farmacéutico deben mostrarle cómo utilizar la pluma precargada de Entyvio antes de usarla por primera vez.

Su pluma precargada de Entyvio de un solo uso

Antes de usar

Tapón de color morado

Ventana de visualización



Después de usar

Protección de aguja de color amarillo

Ventana de visualización
(inyección finalizada)

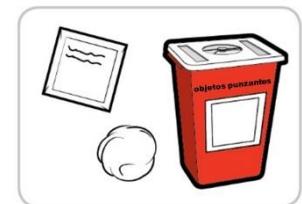
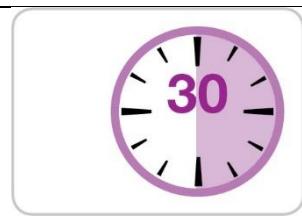


1) Coloque todo lo que necesita para proceder a la inyección sobre una superficie plana y limpia

- Saque el estuche de la pluma precargada de la nevera.
 - Si abre el estuche por primera vez, asegúrese de que esté correctamente cerrado. **No utilice la(s) pluma(s) precargada(s) si el cierre del estuche está roto o si falta.**
 - Verifique la fecha de caducidad (EXP) indicada en el estuche. **No la utilice si la fecha de caducidad indicada ya ha pasado.**

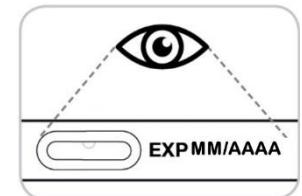
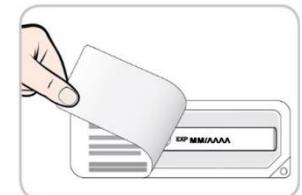
Espere 30 minutos

- Extraiga una pluma precargada del estuche. Almacene el resto de plumas precargadas en la nevera dentro del estuche.
- Espere **30 minutos** a que la pluma precargada adquiera la temperatura ambiente.
 - **No caliente** la pluma precargada de otro modo.
 - **No la exponga** directamente a la luz del sol.
 - **No extraiga** la pluma precargada de su bandeja hasta que esté preparado para proceder a la inyección.
- También necesitará:
 - Un apósito con alcohol
 - Una gasa o trozo de algodón
 - Un contenedor para la eliminación de objetos punzantes



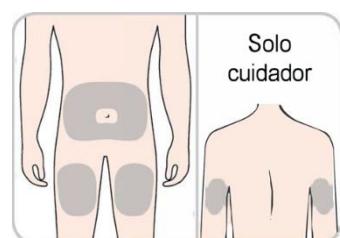
2) Abra y compruebe la pluma precargada

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

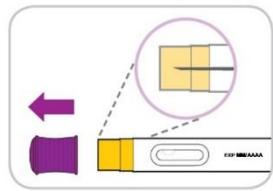
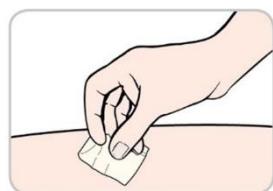


3) Prepare la zona de inyección

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

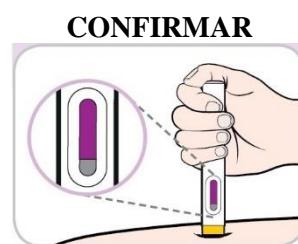
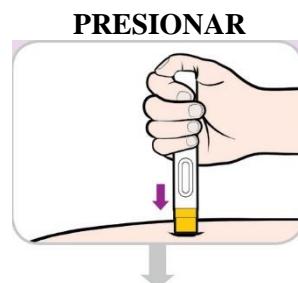


- Retire el tapón de color morado y tírelo.
 - **No** coloque ni presione con el pulgar, los otros dedos o la mano la protección de la aguja de color amarillo.
 - **No** vuelva a colocar el tapón en la pluma precargada.
 - **No** utilice una pluma precargada si se ha caído.



4) Inyecte Entyvio

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



5) Deseche el material utilizado

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



ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para vedolizumab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre lesiones hepáticas en los ensayos clínicos, la literatura científica, las notificaciones espontáneas, que incluyen casos en una relación temporal estrecha, una retirada positiva o de reexposición, el PRAC considera que una relación causal entre el vedolizumab y el aumento de las enzimas hepáticas y la hepatitis es al menos una posibilidad razonable.

Se registraron reacciones de hipersensibilidad tras cambiar la administración SC a IV en 8 casos espontáneos notificados durante el periodo de este IPS y se identificaron 4 publicaciones relevantes como parte de un estudio nacional francés sobre vedolizumab, realizado por un centro regional de farmacovigilancia. Estos casos refirieron acontecimientos adversos relacionados con reacciones de hipersensibilidad inmediatas cuando se reintrodujo vedolizumab por vía intravenosa tras administrar el tratamiento por vía subcutánea. Seis de estos casos fueron graves, incluido un caso de reacción anafiláctica, y dos de ellos no fueron graves. El PRAC considera que en la advertencia existente sobre hipersensibilidad en la sección 4.4 de la ficha técnica o resumen de las características del producto de la formulación intravenosa debería añadirse que los casos tuvieron lugar durante el cambio de vía de administración, para reforzar la advertencia existente de que debe supervisarse a los pacientes con el fin de detectar signos de reacciones de hipersensibilidad.

El PRAC concluyó que, en consecuencia, se debe corregir la información sobre el producto de los productos que contienen vedolizumab.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para vedolizumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) vedolizumab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.