



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).

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 o la enfermedad de Crohn, 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 interrumpirla 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 interrumpirla 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).

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 ocurrieran, 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, 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).

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 o infecciones 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, tal y como se indica en los materiales educativos para médicos, y considerar una derivación al neurólogo si se producen. Si se sospecha de la existencia de LMP, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con vedolizumab y si se confirma, el tratamiento 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. 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.

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. 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 el sistema de clasificación de órganos, está basada en la experiencia de los ensayos clínicos y post comercialización. Dentro de las distintas categorías, las reacciones adversas se enumeran bajo encabezamientos con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción/es adversa/s
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Neumonía Infección por Clostridium difficile Bronquitis Gastroenteritis Infección del tracto respiratorio superior Influenza Sinusitis Faringitis Herpes zoster
	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
	No conocido	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Absceso anal Fisura anal Náuseas Dispepsia Estreñimiento Distensión abdominal Flatulencia Hemorroides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción Prurito Eccema Eritema Sudoración nocturna Acné
	Poco frecuentes	Foliculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
	Frecuentes	Espasmos musculares Dolor de espalda Debilidad muscular Fatiga Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia Reacción en la zona de perfusión (que incluye: dolor en la zona de perfusión e irritación en el lugar de perfusión)
	Poco frecuentes	Escalofríos Sensación de frío

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos controlados GEMINI 1 y 2, 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 Preferido 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.

Infecciones

En los estudios controlados GEMINI 1 y 2 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 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 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 registrada en los pacientes con un IMC inferior a 30 kg/m².

En los estudios clínicos con vedolizumab 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 correo electrónico ae.brasam@takeda.com.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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



Mecanismo de acción

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

La integrina $\alpha_4\beta_7$ se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T colaboradores de memoria que migran preferentemente al tubo gastrointestinal (GI) y causan la inflamación que es característica de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las cuales son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto GI de origen inmunológico. Vedolizumab reduce la inflamación gastrointestinal en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. La inhibición de la interacción entre la $\alpha_4\beta_7$ y MAdCAM-1 con vedolizumab evita la migración de linfocitos T colaboradores de memoria a través del endotelio vascular al tejido parenquimatoso en primates no humanos e induce un incremento reversible de 3 veces en el número de estas células en sangre periférica. El precursor murino de vedolizumab alivió la inflamación gastrointestinal en tíes 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 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 principal fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una reducción de la puntuación en la escala Mayo completa ≥ 3 puntos y ≥ 30 % respecto a la basal, acompañada de una disminución adicional en la subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 punto o en la sub puntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 punto) en la semana 6. En la tabla 2 se muestran los resultados de la variable principal 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 principal 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 principal 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 (CVRS) 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 7 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6 fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (1:1:1) a 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 principal 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 principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había

fracasado al tratamiento con antagonistas del TNF α . Como se indica en la tabla 4, aunque la variable principal 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
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 pérdida de respuesta a vedolizumab cuando recibieron el tratamiento cada 8 semanas en el ensayo GEMINI 2 se les permitió participar en un estudio de extensión abierto y recibir vedolizumab cada 4 semanas. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 23 % de los pacientes en la semana 28 y en el 32 % en la semana 52.

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

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

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

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 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.

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 \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.

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 indican que vedolizumab tiene un aclaramiento total en el organismo de 0,169 l/día, aproximadamente y una semivida plasmática de 24 días. Se desconoce la ruta de eliminación exacta de vedolizumab. Los análisis de farmacocinética poblacional sugieren que, aún que 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

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

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

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con vedolizumab en animales. No se puede obtener ninguna conclusión definitiva del estudio de toxicidad a dosis repetidas en los órganos reproductores masculinos de los monos cynomolgus. Dada la falta de unión de vedolizumab al tejido reproductivo masculino en monos y seres humanos y la fertilidad masculina intacta que se observó en la integrina β_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 almacenar 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 limpie 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.

FECHA DE REVISIÓN: SETIEMBRE 2023