

## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ENTYVIO® de manera segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa para ENTYVIO.

**ENTYVIO (vedolizumab) para inyección, para uso intravenoso**  
**ENTYVIO (vedolizumab) inyección, para uso subcutáneo**  
**PLUMA DE ENTYVIO (vedolizumab) inyección, para uso subcutáneo**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2014

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

#### Dosificación y administración

- Información importante para la administración (2.1) 9/2023
- Dosis recomendada en adultos con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) (2.2) 9/2023, 4/2024
- Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea (2.4) 4/2024

### INDICACIONES Y USO

ENTYVIO es un antagonista del receptor de integrina indicado en adultos para el tratamiento de:

- CU activa de moderada a grave. (1)
- EC activa de moderada a grave. (1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### Información importante para la administración

- Antes de iniciar ENTYVIO, actualice las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación vigentes. (2.1, 5.5)
- Administración intravenosa:** ENTYVIO debe ser administrado por vía intravenosa por un proveedor de atención médica. (2.1)
- Inyección subcutánea:** La jeringa precargada ENTYVIO y la PLUMA DE ENTYVIO están indicadas para su uso por vía subcutánea. Un paciente puede autoinyectarse o el cuidador puede inyectarlo después de haber recibido la capacitación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea correcta. (2.1)

#### Dosificación recomendada (2.2)

- Semana 0:** 300 mg infundidos por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.
- Semana 2:** 300 mg infundidos por vía intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.
- Semana 6:** Los pacientes pueden continuar con la terapia intravenosa con ENTYVIO o cambiar a la inyección subcutánea después de recibir dos dosis intravenosas de ENTYVIO administradas en la semana 0 y en la semana 2.
  - Infusión intravenosa:** 300 mg mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos y, a partir de entonces, cada ocho semanas.
  - Inyección subcutánea:** 108 mg por vía subcutánea una vez cada dos semanas.
- Discontinúe ENTYVIO en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 14.
- Los pacientes que actualmente reciben terapia intravenosa con ENTYVIO y que responden a ella después de la semana 6 también pueden cambiar a una inyección subcutánea. Administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente infusión intravenosa programada y, a partir de entonces, cada dos semanas.

#### Instrucciones de preparación y administración:

- Consulte la Información de prescripción completa para obtener información completa sobre reconstitución, dilución, administración y conservación. (2.3, 2.4)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

#### Infusión intravenosa

- Para inyección: vedolizumab 300 mg en un vial de dosis única. (3)

#### Inyección subcutánea

- Inyección: 108 mg/0.68 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única con dispositivo de seguridad de aguja. (3)
- Inyección: 108 mg/0.68 ml de solución en una pluma precargada de dosis única (PLUMA DE ENTYVIO). (3)

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad seria o grave conocida a ENTYVIO o a cualquiera de sus excipientes. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad:** Discontinúe ENTYVIO e iniciar el tratamiento adecuado si se producen reacciones graves. (5.1)
- Infecciones:** No se recomienda el tratamiento con ENTYVIO en pacientes con infecciones graves activas hasta que las infecciones estén controladas. Considere suspender ENTYVIO en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento con ENTYVIO. (5.2)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Aunque es improbable, no se puede descartar el riesgo de LMP. Monitoree a los pacientes por si presentan signos o síntomas neurológicos nuevos o que empeoran. (5.3)

### REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 3\%$  y  $\geq 1\%$  superior al placebo) son: nasofaringitis, cefalea, artralgia, náuseas, pirexia, infección de las vías respiratorias altas, fatiga, tos, bronquitis, gripe, dolor de espalda, erupción cutánea, prurito, sinusitis, dolor orofaríngeo y dolor en las extremidades. (6.1).
  - Las reacciones adversas con ENTYVIO subcutáneo son similares a las notificadas con ENTYVIO intravenoso, a excepción de las reacciones en el lugar de inyección notificadas con ENTYVIO subcutáneo. (6.1).

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. al 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 4/2024

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante para la administración
- 2.2 Dosis recomendada en adultos con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)
- 2.3 Instrucciones de preparación y administración para la infusión intravenosa
- 2.4 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- 5.4 Lesión hepática
- 5.5 Vacunas elaboradas con virus vivos y orales

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Productos de natalizumab
- 7.2 Bloqueadores del FNT
- 7.3 Sustratos del CYP450

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenia

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Estudios clínicos sobre la CU
- 14.2 Estudios clínicos sobre la EC

### 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No se indican las secciones o apartados omitidos de la Información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

ENTYVIO está indicado en adultos para el tratamiento de:

- CU activa de moderada a grave.
- EC activa de moderada a grave.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información importante para la administración

Antes de iniciar ENTYVIO, actualice las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación vigentes (*consulte Advertencias y Precauciones [5.5]*).

##### Administración intravenosa:

- ENTYVIO debe ser administrado por un proveedor de atención médica preparado para tratar las reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, si se producen (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*). Se debe disponer del monitoreo y las medidas de apoyo médico adecuadas para su uso inmediato. Observe a los pacientes durante la infusión y hasta que esta se haya completado.
- Reconstituya y diluya el polvo liofilizado ENTYVIO antes de su administración en forma de infusión intravenosa de 30 minutos (*consulte Posología y administración [2.3]*).

##### Inyección subcutánea

- La jeringa precargada ENTYVIO y la PLUMA DE ENTYVIO están indicadas para su uso por vía subcutánea bajo la dirección y supervisión de un profesional de la salud.
- Los pacientes pueden autoinyectarse o los cuidadores pueden inyectar ENTYVIO por vía subcutánea con la jeringa precargada de ENTYVIO o con la PLUMA DE ENTYVIO después de haber recibido capacitación sobre la técnica de inyección subcutánea. Proporcione capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores sobre la técnica de inyección subcutánea de ENTYVIO.

#### 2.2 Dosis recomendada en adultos con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)

- **Semana 0:** Administre 300 mg mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos (*consulte Posología y administración [2.3]*).
- **Semana 2:** Administre 300 mg de ENTYVIO mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos.
- **Semana 6:** Los pacientes pueden continuar con la terapia intravenosa con ENTYVIO o cambiar a la inyección subcutánea después de recibir dos dosis intravenosas de ENTYVIO administradas en la semana 0 y en la semana 2.
  - *Infusión intravenosa:* Administre 300 mg de ENTYVIO mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos y, a partir de entonces, cada ocho semanas.
  - *Inyección subcutánea:* Administre 108 mg de ENTYVIO por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.
- Discontinúe la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico en la semana 14.

Los pacientes que actualmente reciben terapia intravenosa con ENTYVIO y que responden a ella después de la semana 6 también pueden cambiar a una inyección subcutánea. Administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente infusión intravenosa programada y, a partir de entonces, cada dos semanas.

#### 2.3 Instrucciones de preparación y administración para la infusión intravenosa

##### Instrucciones de reconstitución

1. Retire el capuchón abatible del vial de dosis única y límpielo con un hisopo con alcohol. Reconstituya el vial de ENTYVIO que contiene polvo liofilizado con 4.8 ml de agua estéril para inyección, cloruro de sodio al 0.9 % o solución de Ringer lactato para inyección, a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C [entre 68 °F y 77 °F]), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21 y 25.
2. Introduzca la aguja de la jeringa en el vial a través del centro del capuchón y dirija el chorro de agua estéril para inyección, la inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o la inyección de Ringer lactato a la pared de vidrio del vial para evitar una espuma excesiva.
3. Agite suavemente el vial durante al menos 15 segundos para disolver el polvo liofilizado. **No agite ni invierta vigorosamente.**
4. Deje reposar la solución durante un máximo de 20 minutos a temperatura ambiente para permitir la reconstitución y que se acumule espuma; el vial puede agitarse e inspeccionarse para detectar su disolución durante este tiempo. Si no se disuelve por completo después de 20 minutos, deje otros 10 minutos para su disolución. No utilice el vial si el fármaco no se disuelve en un plazo de 30 minutos.
5. Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ENTYVIO para comprobar si presenta partículas o decoloración antes de la dilución. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo amarillado claro y libre de partículas visibles. No administre solución reconstituida que muestre un color poco característico o que contenga partículas.
6. Una vez disuelto, invierta suavemente el vial tres veces.
7. Extraiga inmediatamente 5 ml (300 mg) de solución reconstituida de ENTYVIO utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21 a 25. Deseche cualquier porción restante de la solución reconstituida en el vial.

##### Instrucciones de dilución

Añada 5 ml (300 mg) de solución reconstituida de ENTYVIO a 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o de inyección de Ringer lactato, y mezcle suavemente la bolsa de infusión. No añada otros medicamentos a la solución para infusión preparada ni al equipo de infusión intravenosa. Una vez reconstituida y diluida, utilice la solución para infusión lo antes posible. **Deseche cualquier porción no utilizada de la solución para infusión.**

##### Instrucciones de administración

Una vez finalizada la infusión, enjuague con 30 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o de inyección de Ringer lactato.

##### Almacenamiento y estabilidad

En la *Tabla 1* se describen las condiciones de almacenamiento específicas y el momento de la solución reconstituida en el vial y la solución diluida en la bolsa de infusión.

No congele la solución reconstituida en el vial ni la solución diluida en la bolsa de infusión.

**Tabla 1. Instrucciones de almacenamiento para la solución reconstituida en el vial y la solución diluida en la bolsa de infusión**

Solución	Condiciones de almacenamiento	
	Refrigeración (de 2 °C a 8 °C [de 36 °F a 46 °F])	Temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C [de 68 °F a 77 °F])
Solución reconstituida (en agua estéril para inyección, inyección de cloruro de sodio al 0.9 % o inyección de Ringer lactato, dentro del vial)	8 horas	Utilice inmediatamente después de la reconstitución
Solución diluida (en inyección de cloruro de sodio al 0.9 %)	24 horas*†	12 horas*
Solución diluida (en inyección de Ringer lactato)	6 horas*	Utilice inmediatamente después de la dilución

\*Esta vez se supone que la solución reconstituida se diluye inmediatamente en la inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, o en la inyección de Ringer lactato, y se mantiene en la bolsa de infusión solamente. Siempre que la solución reconstituida se mantenga en el vial, debe restarse del momento en que la solución pueda mantenerse en la bolsa de infusión.

†Este periodo puede incluir hasta 12 horas a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C [de 68 °F a 77 °F]).

El tiempo combinado de conservación de la solución reconstituida de ENTYVIO en el vial y la solución diluida en la bolsa de infusión con cloruro de sodio al 0.9 % para inyección es de un total de 12 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C [entre 68 °F y 77 °F]) o 24 horas refrigerada (entre 2 °C y 8 °C [36 °F y 46 °F]). Este tiempo de conservación combinado puede incluir hasta ocho horas de solución reconstituida en el vial a entre 2 °C y 8 °C.

El tiempo combinado de conservación de la solución reconstituida de ENTYVIO en el vial y la solución diluida en la bolsa de infusión con inyección de Ringer lactato, es de un total de seis horas refrigerada (entre 2 °C y 8 °C [36 °F y 46 °F]).

#### 2.4 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea

- Antes de la administración, se debe hacer una inspección visual para detectar la existencia de partículas y cambios de coloración. ENTYVIO en jeringa precargada o en PLUMA DE ENTYVIO deben ser una solución transparente o moderadamente opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No utilice jeringas precargadas de ENTYVIO ni la PLUMA DE ENTYVIO con partículas visibles o cambio de color.
- Administre cada inyección subcutánea en un lugar anatómico diferente (como los muslos, cualquier cuadrante del abdomen o la parte superior de los brazos) que la inyección anterior. La administración de ENTYVIO en la parte posterior del brazo solo puede estar a cargo de un profesional de la salud o un cuidador. No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas en las que la piel esté sensible, eritematosa o indurada.

##### Dosis subcutánea omitida

Si se interrumpe el tratamiento con ENTYVIO por vía subcutánea o si se omite(n) dosis de ENTYVIO por vía subcutánea, inyecte la siguiente lo antes posible y, a partir de entonces, cada 2 semanas.

En caso de administración incompleta de la dosis (es decir, si el paciente intenta administrar la dosis con la PLUMA DE ENTYVIO, pero no está claro si se administró la dosis completa), indique al paciente que llame a su farmacia o proveedor de atención médica.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

##### Infusión intravenosa

- Para inyección: 300 mg de vedolizumab como torta liofilizada de color blanco a blanquecino en un vial de dosis única para reconstitución.

##### Inyección subcutánea

- Inyección: 108 mg/0.68 ml de vedolizumab como solución transparente o moderadamente opalescente, incolora o ligeramente amarilla, en una jeringa precargada de dosis única con dispositivo de seguridad de la aguja.
- Inyección: 108 mg/0.68 ml de vedolizumab como solución transparente o moderadamente opalescente, incolora o ligeramente amarilla, en una pluma precargada de dosis única (PLUMA DE ENTYVIO).

### 4 CONTRAINDICACIONES

ENTYVIO está contraindicado en pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad seria o grave conocida a ENTYVIO o a cualquiera de sus excipientes (como disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción cutánea y aumento del ritmo cardíaco) (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia, disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción cutánea y aumento de la presión arterial y el ritmo cardíaco (*consulte Reacciones adversas [6.1, 6.2]*). Estas reacciones pueden producirse con la primera infusión de ENTYVIO o con las posteriores y pueden variar en el momento de aparición durante el transcurso de la infusión o hasta varias horas después de la misma.

Si se produce anafilaxia u otras reacciones serias de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión, interrumpa inmediatamente la administración de ENTYVIO e inicie el tratamiento adecuado.

#### 5.2 Infecciones

Los pacientes tratados con ENTYVIO presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Las infecciones notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos que se produjeron a una tasa mayor con ENTYVIO en comparación con el placebo afectaron a las vías respiratorias superiores y a las mucosas nasales (p. ej., nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores). También se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con ENTYVIO, como absceso anal, septicemia (algunos casos mortales), tuberculosis, septicemia por salmonelas, meningitis por *Listeria*, giardiasis y colitis citomegaloviral.

No se recomienda el tratamiento con ENTYVIO en pacientes con infecciones graves activas hasta que las infecciones estén controladas. Considere suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento con ENTYVIO. Tenga cuidado al considerar el uso de ENTYVIO en pacientes con antecedentes de infecciones graves recurrentes. Considere la detección de tuberculosis (TB) de acuerdo con la práctica local. Para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3]).

### 5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha notificado LMP, una infección oportunista rara y a menudo mortal del sistema nervioso central (SNC), con inmunosupresores sistémicos, incluido otro antagonista del receptor de integrina. La LMP está causada por el virus de John Cunningham (JC) y normalmente solo se produce en pacientes inmunodeprimidos. Se ha notificado un caso de LMP en un paciente tratado con ENTYVIO con múltiples factores contribuyentes en el contexto posterior a la comercialización (p. ej., infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] con un recuento de EC4 de 300 células/mm<sup>3</sup> e inmunosupresión previa y concomitante). Aunque es improbable, no se puede descartar el riesgo de LMP.

Monitoree a los pacientes que reciben ENTYVIO por si presentan signos o síntomas neurológicos nuevos o que empeoran. Los signos y síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad. La progresión de los déficits suele provocar la muerte o una discapacidad grave a lo largo de semanas o meses. Si se sospecha LMP, interrumpa la administración de ENTYVIO y derive a un neurólogo; si se confirma, interrumpa la administración de ENTYVIO de forma permanente.

### 5.4 Lesión hepática

Se han notificado elevaciones de las transaminasas o la bilirrubina en pacientes tratados con ENTYVIO. En general, la combinación de elevaciones de las transaminasas y bilirrubina elevada sin evidencia de obstrucción se reconoce generalmente como un factor de predicción importante de lesión hepática grave que puede provocar la muerte o la necesidad de un trasplante de hígado en algunos pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con ENTYVIO en pacientes con ictericia u otra evidencia de lesión hepática significativa (consulte *Reacciones adversas* [6.1]).

### 5.5 Vacunas elaboradas con virus vivos y orales

Antes de iniciar el tratamiento con ENTYVIO, todos los pacientes deben estar al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales (consulte *Posología y administración* [2.1]). Los pacientes que reciben ENTYVIO pueden recibir vacunas muertas (p. ej., inyección de vacunas antigripales) y pueden recibir vacunas con virus vivos si los beneficios superan los riesgos. No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben ENTYVIO (consulte *Reacciones adversas* [6.1]).

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes temas también se tratan en detalle en la sección *Advertencias y precauciones*:

- Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]).
- Infecciones (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3]).
- Lesión hepática (consulte *Advertencias y precauciones* [5.4]).

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ENTYVIO por vía intravenosa en 3,326 pacientes y voluntarios sanos en ensayos clínicos, incluidos 1,396 expuestos durante más de un año y 835 expuestos durante más de dos años.

#### *Infusión intravenosa*

Los datos de seguridad descritos en la *Tabla 2* se derivan de cuatro ensayos controlados de fase 3 (Ensayos de CU I y II, y Ensayos de EC I y III); los datos de pacientes adultos que reciben tratamiento intravenoso abierto con ENTYVIO en las semanas 0 y 2 (antes de entrar en el Ensayo de CU II y EC III) y de las Semanas 6 a 52 (pacientes sin respuesta en la Semana 6 del Ensayo de CU I y el Ensayo de EC I) se incluyen (consulte *Estudios clínicos* [14.1, 14.2]).

En estos ensayos, 1,434 pacientes recibieron 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa durante un máximo de 52 semanas, y 297 pacientes recibieron un placebo durante un máximo de 52 semanas. De estos, 769 pacientes tenían CU y 962 pacientes tenían EC. Los pacientes estuvieron expuestos durante una duración media de 259 días (Ensayos de CU I y II) y 247 días (Ensayos de EC I y III).

Se notificaron reacciones adversas en el 52 % de los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa y en el 45 % de los tratados con un placebo (Ensayos de CU I y II: 49 % con ENTYVIO y 37 % con un placebo; Ensayos de EC I y III: 55 % con ENTYVIO y 47 % con un placebo). Se notificaron reacciones adversas graves en el 7 % de los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa comparado con el 4 % de los pacientes tratados con un placebo (Ensayos de CU I y II: 8 % con ENTYVIO y 7 % con un placebo; Ensayos de EC I y III: 12 % con ENTYVIO y 9 % con un placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas por  $\geq 3$  % de los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa en los ensayos CU I y II y EC I y III del grupo combinado y  $\geq 1$  % superior a los del grupo del placebo combinado) fueron nasofaringitis, cefalea, artralgia, náuseas, pirexia, infección de las vías respiratorias altas, fatiga, tos, bronquitis, gripe, dolor de espalda, erupción cutánea, prurito, sinusitis, dolor orofaríngeo y dolor en las extremidades (*Tabla 2*).

**Tabla 2. Reacciones adversas en  $\geq 3$  % de los pacientes adultos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa y  $\geq 1$  % mayor que con un placebo (ensayos CU I y II\* y ensayos EC I y III\*)**

Reacción adversa	ENTYVIO i.v. <sup>†</sup> (N = 1434)	Placebo <sup>‡</sup> (N = 297)
Nasofaringitis	13 %	7 %
Dolor de cabeza	12 %	11 %
Artralgia	12 %	10 %
Náuseas	9 %	8 %

Reacción adversa	ENTYVIO i.v. <sup>†</sup> (N = 1434)	Placebo <sup>‡</sup> (N = 297)
Pirexia	9 %	7 %
Infección de las vías respiratorias superiores	7 %	6 %
Fatiga	6 %	3 %
Tos	5 %	3 %
Bronquitis	4 %	3 %
Gripe	4 %	2 %
Dolor de espalda	4 %	3 %
Erupción cutánea	3 %	2 %
Prurito	3 %	1 %
Sinusitis	3 %	1 %
Dolor orofaríngeo	3 %	1 %
Dolor en las extremidades	3 %	1 %

\*Se incluyen los datos de los pacientes que reciben tratamiento abierto con ENTYVIO por vía intravenosa en las semanas 0 y 2 (antes de entrar en el ensayo II de CU y en el ensayo III de EC) y de las semanas 6 a 52 (que no responden en la semana 6 del ensayo I de CU y en el ensayo I de EC).

<sup>†</sup>Pacientes que recibieron ENTYVIO durante un máximo de 52 semanas.

<sup>‡</sup>Pacientes que recibieron un placebo durante un máximo de 52 semanas.

Los datos de seguridad de los pacientes (N = 279) de los ensayos de CU I y II y de los ensayos de EC I y III que recibieron ENTYVIO por vía intravenosa en las semanas 0 y 2 y que, a continuación, fueron aleatorizados a placebo en la semana 6 durante un máximo de 52 semanas, y de los pacientes (N = 416) del ensayo de EC II, un ensayo de la EC de 10 semanas, son similares a los enumerados en la *Tabla 2*.

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

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, tras la administración intravenosa de ENTYVIO en ensayos clínicos (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]). En los ensayos I y II de la CU y en los ensayos I y III de la EC, un paciente con EC notificó un caso de anafilaxia [uno de los 1,434 pacientes tratados con ENTYVIO intravenoso (0.07 %)] durante la segunda infusión (los síntomas notificados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, rubefacción, erupción cutánea y aumento de la presión arterial y del ritmo cardíaco) y se trató con la discontinuación de la infusión y tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona por vía intravenosa.

En los ensayos de CU I y II y en los ensayos de EC I y III, el 4 % de los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa y el 3 % de los pacientes tratados con un placebo experimentaron una reacción relacionada con la infusión (RRI). Las RRI observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa (notificadas más de dos veces) fueron náuseas, cefalea, prurito, mareos, fatiga, reacción relacionada con la infusión, pirexia, urticaria y vómitos (cada una de estas reacciones adversas se produjo en <1 % en todos los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa) y ninguna reacción adversa notificada de forma individual se produjo a una tasa superior al 1 %. Estas reacciones generalmente se produjeron en las primeras dos horas después de la infusión y se resolvieron sin tratamiento o después del tratamiento con antihistamínicos o hidrocortisona i.v. Menos del 1 % de los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa presentaron RRI que el investigador consideró graves, y las RRI que requirieron la discontinuación del tratamiento del estudio se produjeron en <1 %.

En los ensayos clínicos, para los pacientes con RRI o reacciones de hipersensibilidad leves, se permitió a los médicos pretratar con el tratamiento médico estándar (p. ej., antihistamínicos, hidrocortisona o paracetamol) antes de la siguiente infusión.

#### *Infecciones*

En los ensayos de CU I y II y en los ensayos de EC I y III, la tasa de infecciones fue de 0.85 por año-paciente en los pacientes tratados con ENTYVIO intravenoso y de 0.7 por año-paciente en los pacientes tratados con un placebo (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]). Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, sinusitis e infección de las vías urinarias. El 2 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento con ENTYVIO por vía intravenosa debido a infecciones.

En los ensayos de CU I y II y en los ensayos de EC I y III, la tasa de infecciones fue de 0.07 por año-paciente en los pacientes tratados con ENTYVIO intravenoso y de 0.06 por año-paciente en los pacientes tratados con un placebo. Las infecciones graves fueron más frecuentes en los pacientes con EC que en los pacientes con CU y los abscesos anales fueron la reacción adversa grave notificada con más frecuencia en los pacientes con EC. A lo largo de 48 meses, no se produjo ningún aumento en la tasa de infecciones graves.

En ensayos de extensión a largo plazo controlados y abiertos en adultos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa, se han notificado infecciones graves, como absceso anal, septicemia (algunos mortales), tuberculosis, septicemia por salmonela, meningitis por *Listeria*, giardiasis y colitis citomegaloviral.

En los ensayos de CU I y II y en los ensayos de EC I y III, se notificaron casos de septicemia bacteriana y choque séptico en cuatro de 1,434 (0.3 %) pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa y en dos de 297 pacientes tratados con un placebo (0.7 %). Durante estos ensayos, dos pacientes con EC tratados con ENTYVIO por vía intravenosa murieron debido a septicemia o choque séptico notificadas; ambos pacientes presentaron comorbilidades significativas y una evolución hospitalaria complicada que contribuyó a la muerte. En un ensayo de extensión abierto a largo plazo, se notificaron casos adicionales de septicemia (algunos mortales), incluyendo septicemia bacteriana y choque séptico. La tasa de septicemia en pacientes con CU o EC que recibieron ENTYVIO por vía intravenosa fue de dos por cada 1,000 años-paciente.

En los ensayos clínicos, todos los pacientes se sometieron a pruebas de detección de tuberculosis. Durante los ensayos controlados con ENTYVIO intravenoso se diagnosticó un caso de tuberculosis pulmonar latente. Se diagnosticaron casos adicionales de tuberculosis pulmonar durante el ensayo abierto. Todos estos casos observados se produjeron fuera de los Estados Unidos (EE. UU.), y ninguno de los pacientes presentó manifestaciones extrapulmonares.

#### *Lesión hepática*

Se han notificado elevaciones de las transaminasas o la bilirrubina en pacientes que recibieron ENTYVIO por vía intravenosa (consulte *Advertencias y precauciones* [5.4]). En los ensayos de

CU I y II y en los ensayos de EC I y III, tres pacientes notificaron reacciones adversas graves de hepatitis, que se manifestaron como transaminasas elevadas con o sin bilirrubina elevada y síntomas compatibles con hepatitis (p. ej., malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia). Estas reacciones adversas se produjeron después de dos o cinco dosis intravenosas de ENTYVIO; sin embargo, según la información del informe de caso, no está claro si las reacciones indicaron una etiología autoinmunitaria o inducida por el fármaco. Todos los pacientes se recuperaron tras la discontinuación de la terapia con algunos que requirieron tratamiento con corticosteroides. En los ensayos controlados, la incidencia de elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  veces el ULN fue  $< 2\%$  en los pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa y en los pacientes tratados con un placebo. En el ensayo abierto, se observó un caso adicional de hepatitis grave.

#### **Neoplasias malignas**

En los ensayos de CU I y II y los ensayos de EC I y III, se notificaron neoplasias malignas (excepto displasia y carcinoma basocelular) en seis de 1,434 (0.4 %) pacientes tratados con ENTYVIO intravenoso, incluidos cáncer de colon (N = 2), carcinoma de células transicionales (N = 1), cáncer de mama (N = 1), tumor carcinoide del apéndice (N = 1) y carcinoma de células escamosas (N = 1). Se notificó neoplasia maligna en uno de los 297 (0.3 %) pacientes tratados con un placebo (carcinoma de células escamosas).

Las neoplasias malignas (excluyendo la displasia y el carcinoma basocelular) observadas durante el ensayo de extensión abierto a largo plazo en curso incluyeron linfoma de linfocitos B, cáncer de mama, cáncer de colon, neoplasia hepática maligna, neoplasia pulmonar maligna, melanoma maligno, cáncer de pulmón de carcinoma neuroendocrino primario, cáncer renal y carcinoma de células escamosas. En general, la cantidad de neoplasias malignas en los ensayos clínicos fue pequeña; sin embargo, la exposición a largo plazo fue limitada.

#### **Inyección subcutánea después de dos dosis intravenosas de ENTYVIO**

ENTYVIO se administró como inyección subcutánea a pacientes adultos con CU y EC en un ensayo clínico doble ciego controlado con un placebo (ensayo sobre la CU con inyección s.c. y sobre la EC con inyección s.c., respectivamente). Los pacientes que lograron una respuesta clínica tras dos dosis de ENTYVIO administradas como infusión intravenosa en las semanas 0 y 2 fueron aleatorizados en una proporción 2:1 en la semana 6 a ENTYVIO en forma de inyección subcutánea (N = 106) o un placebo (N = 56) (ensayo sobre la CU con inyección s.c.) y como inyección subcutánea (N = 275) o un placebo (N = 134) (ensayo sobre la EC con inyección s.c.) (consulte Estudios clínicos [14.1, 14.2]).

El perfil de seguridad de hasta 52 semanas de tratamiento total fue similar entre los pacientes que cambiaron a ENTYVIO en forma de inyección subcutánea en los ensayos clínicos de CU con inyección s.c. y de EC con inyección s.c. y en los pacientes de los ensayos clínicos de CU y EC que recibieron ENTYVIO en forma de infusión intravenosa (Tabla 2)), excepto en el caso de las reacciones en el lugar de inyección, que se notificaron con ENTYVIO por vía subcutánea. Se notificaron reacciones en el lugar de inyección con ENTYVIO subcutáneo en el 10 % (11/106) de los pacientes en el ensayo de CU con inyección s.c., incluidos eritema, erupción cutánea, prurito, hinchazón, hematomas y moretones en el lugar de inyección. Se notificaron reacciones en el lugar de inyección con ENTYVIO subcutáneo en el 3 % (8/275) de los pacientes en el ensayo de EC con inyección s.c., incluidos eritema, prurito, urticaria, dolor, erupción y edema en el lugar de inyección.

#### **Vacunas elaboradas con virus vivos y orales**

No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes que reciben ENTYVIO.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, 61 sujetos recibieron una única dosis intravenosa de 750 mg de ENTYVIO (2.5 veces la dosis recomendada) y 62 sujetos recibieron un placebo seguido de vacunación intramuscular con antígeno de superficie de la hepatitis B y vacuna oral contra el cólera. Después de la vacunación intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie recombinante de la hepatitis B, las personas tratadas con ENTYVIO por vía intravenosa no presentaron tasas menores de inmunidad protectora contra el virus de la hepatitis B. Sin embargo, los pacientes expuestos a ENTYVIO por vía intravenosa presentaron tasas menores de seroconversión y títulos anti-cólera que el placebo después de recibir las dos dosis de una vacuna oral muerta contra el cólera. Se desconoce el impacto en otras vacunas orales y en vacunas nasales en pacientes.

#### **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ENTYVIO. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

**Trastornos del sistema inmunitario:** Anafílaxia (consulte Advertencias y precauciones [5.1]).

**Trastornos del sistema gastrointestinal:** Pancreatitis aguda.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Neumopatía intersticial, neumonitis.

### **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

#### **7.1 Productos de natalizumab**

Debido a la posibilidad de un mayor riesgo de LMP y otras infecciones, se debe evitar el uso concomitante de ENTYVIO con productos de natalizumab.

#### **7.2 Bloqueadores del FNT**

Debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infecciones, se debe evitar el uso concomitante de ENTYVIO con bloqueadores del FNT.

#### **7.3 Sustratos del CYP450**

La formación de enzimas del CYP450 puede ser suprimida por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (p. ej., IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, el uso de ENTYVIO puede normalizar la formación de enzimas del CYP450 modulando la enfermedad subyacente. Tras el inicio o la discontinuación de la administración de ENTYVIO en pacientes tratados con sustratos del CYP450, monitorear las concentraciones del fármaco u otros parámetros terapéuticos, y ajustar la dosis del sustrato del CYP según sea necesario. Consulte la información de prescripción de sustratos específicos del CYP.

### **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **8.1 Embarazo**

##### **Resumen del riesgo**

Los datos disponibles de la Organización de Especialistas en Información de Teratología (Organization of Teratology Information Specialists, OTIS)/Registro de embarazos MotherToBaby de ENTYVIO, la bibliografía publicada y la farmacovigilancia en mujeres embarazadas no han identificado de manera confiable un riesgo asociado con ENTYVIO de malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (consulte Datos). Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la enfermedad

inflamatoria intestinal en el embarazo (consulte Consideraciones clínicas).

No se observó daño fetal en los estudios de reproducción en animales con la administración intravenosa de vedolizumab a conejos y monos a niveles de dosis 20 veces la dosis recomendada en humanos (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defecto congénito, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos va del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

##### **Consideraciones clínicas**

##### **Riesgo materno y embrio/fetal asociado con la enfermedad**

Los datos publicados indican que el riesgo de desenlaces adversos de embarazos en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a un aumento de la actividad de la enfermedad. Los resultados adversos del embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), el bajo peso al nacer (menos de 2,500 g) en lactantes y la edad gestacional reducida en el momento del nacimiento.

##### **Reacciones adversas fetales/neonatales**

La administración de ENTYVIO durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune en recién nacidos y lactantes expuestos en el útero. Se desconoce la importancia clínica de los niveles bajos de ENTYVIO en lactantes expuestos en el útero. Se desconoce la seguridad de la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en lactantes expuestos.

##### **Datos**

##### **Datos en humanos**

El registro de exposición al vedolizumab durante el embarazo realizado por el estudio OTIS/MotherToBaby en los Estados Unidos y Canadá recopiló datos de observación prospectivos entre 2015 y 2022 para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes en bebés nacidos vivos de mujeres con CU o EC tratadas con vedolizumab durante el embarazo. El estudio comparó pacientes embarazadas con CU o EC expuestas al vedolizumab con pacientes embarazadas con CU o EC tratadas con otros productos biológicos. El registro incluyó 99 mujeres (58 con CU, 41 con EC) tratadas con vedolizumab durante el embarazo y 76 mujeres (27 con CU, 49 con EC) expuestas a otros productos biológicos durante el embarazo.

La proporción de defectos congénitos importantes entre los bebés nacidos vivos en pacientes con CU o EC tratadas con vedolizumab y en pacientes con CU o EC tratadas con otros productos biológicos fue del 7.4 % (7/94) y del 5.6 % (4/71), respectivamente. En general, no hubo evidencia de aumento del riesgo de defectos congénitos estructurales importantes (RR ajustada 1.07, CI del 95 %: 0.33, 3.52).

Las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra y el diseño no aleatorizado, tuvieron como resultado una capacidad limitada para estimar el riesgo de defectos congénitos importantes y otros resultados en madres y bebés. Las conclusiones del registro de embarazos fueron congruentes con la bibliografía publicada y la farmacovigilancia.

##### **Datos en animales**

Se ha realizado un estudio de reproducción en conejas preñadas a dosis intravenosas únicas de hasta 100 mg/kg administradas el día 7 de gestación (unas 20 veces la dosis recomendada en humanos) y no ha revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido al vedolizumab. Un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en monos no mostró evidencia de ningún efecto adverso en dicho desarrollo a dosis intravenosas de hasta 100 mg/kg (aproximadamente 20 veces la dosis recomendada en humanos).

#### **8.2 Lactancia**

##### **Resumen del riesgo**

Los datos de un estudio clínico de lactancia muestran la presencia de vedolizumab en la leche materna. La dosis media diaria calculada de los lactantes fue de 0.02 mg/kg/día por vía oral (consulte Datos). Se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque los anticuerpos monoclonales se degradan en gran medida en el tubo digestivo. No hay datos sobre los efectos de vedolizumab en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud que proporciona la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de ENTYVIO de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante producido por ENTYVIO o por la afección materna subyacente.

##### **Datos**

Se llevó a cabo un estudio de lactancia únicamente en 9 mujeres adultas en periodo de lactancia tratadas por CU activa o EC con ENTYVIO intravenoso cada 8 semanas después de alcanzar el equilibrio estacionario y completar la fase de inducción (administración de ENTYVIO a las 0, 2 y 6 semanas). Las concentraciones medias de ENTYVIO en la leche materna oscilaron entre 0.03 y 0.26 mcg/ml. La dosis oral media diaria calculada de los lactantes fue de 0.02 mg/kg/día, calculada como un producto de la concentración media durante el intervalo de administración de 8 semanas y el consumo de leche estandarizado de 150 ml/kg/día.

#### **8.4 Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de ENTYVIO en pacientes pediátricos.

#### **8.5 Uso geriátrico**

Los ensayos clínicos de ENTYVIO no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más (72 pacientes con EC o CU de 65 años o más fueron tratados con ENTYVIO durante ensayos controlados de fase 3) para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes adultos más jóvenes; y la otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

### **11 DESCRIPCIÓN**

El vedolizumab, un antagonista del receptor de integrina, es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humanizado producido en células de ovario de hámster chino que se une a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  integrina humana. ENTYVIO tiene un peso molecular aproximado de 147 kilodaltons.

##### **ENTYVIO intravenoso**

ENTYVIO (vedolizumab) inyectable se suministra como una torta liofilizada estéril, de color blanco a blanquecino, sin conservantes para infusión intravenosa. Después de la reconstitución con 4.8 ml de agua estéril para inyección, USP, inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP o inyección de Ringer lactato, USP, la concentración resultante es de 60 mg/ml con un volumen de administración de 5 ml (300 mg) y el pH resultante es de aproximadamente 6.3.

Cada vial de dosis única contiene 300 mg de vedolizumab, clorhidrato de arginina (131.7 mg), histidina (23 mg), monoclóhidrato de histidina (21.4 mg), polisorbato 80 (3 mg) y sacarosa (500 mg).

## ENTYVIO subcutáneo

La inyección de ENTYVIO (vedolizumab) se suministra como una solución estéril, de transparente a moderadamente opalescente, incolora a ligeramente amarilla y sin conservantes para administración subcutánea.

Cada jeringa precargada de dosis única o pluma precargada de dosis única (PLUMA DE ENTYVIO) contiene 108 mg de vedolizumab, clorhidrato de arginina (17.77 mg), ácido cítrico monohidrato (0.18 mg), histidina (3.86 mg), histidina monohidrato (1.86 mg), polisorbato 80 (1.35 mg), citrato sódico dihidrato (4.71 mg) y agua estéril para inyección, USP, a pH de 6.5.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y bloquea la interacción de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  con la molécula de adhesión celular del tipo adhesina mucosal 1 (MAdCAM-1) e inhibe la migración de linfocitos T de memoria a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso gastrointestinal inflamado. El vedolizumab no se une ni inhibe la función de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha \text{E} \beta 7$  ni antagoniza la interacción de las integrinas  $\alpha 4$  con la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1).

La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa en la superficie de un subconjunto discreto de linfocitos T de memoria que migran preferentemente al tubo digestivo. La MAdCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales intestinales y desempeña un papel fundamental en la migración dirigida de los linfocitos T al tejido linfático intestinal. La interacción de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  con la MAdCAM-1 se ha implicado como un factor importante que contribuye a la inflamación crónica, que es un rasgo característico de la CU y la EC.

### 12.2 Farmacodinámica

En ensayos clínicos con ENTYVIO por vía intravenosa a dosis que oscilaban entre 0.2 y 10 mg/kg (que incluyen dosis fuera de la dosis recomendada), se observó una saturación de los receptores  $\alpha 4\beta 7$  en subconjuntos de linfocitos circulantes implicados en la vigilancia del sistema inmunitario intestinal.

En ensayos clínicos con ENTYVIO por vía intravenosa a dosis que oscilaban entre 0.2 y 10 mg/kg y entre 180 mg y 750 mg (que incluyen dosis fuera de la dosis recomendada) en sujetos sanos y en pacientes con CU o EC, el vedolizumab no elevó los neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos B cooperadores y linfocitos T citotóxicos, memoria total de linfocitos T cooperadores, monocitos ni linfocitos citotóxicos naturales.

Se observó una reducción de la inflamación gastrointestinal en las muestras de biopsia rectal de los pacientes con CU en fase 2 expuestos a ENTYVIO durante cuatro o seis semanas en comparación con el control con un placebo, evaluado mediante histopatología.

En un estudio llevado a cabo en 14 sujetos sanos, ENTYVIO no afectó a los recuentos de linfocitos EC4+, EC8+ ni a las relaciones EC4+:EC8+ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (consulte Farmacología clínica [12.3]).

### 12.3 Farmacocinética

Se observó una farmacocinética similar en los pacientes con CU y EC a los que se les administró 300 mg de ENTYVIO en forma de infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0, 2 y 6 y, a continuación, cada ocho semanas hasta la semana 52 (Tabla 3).

Tabla 3. Media  $\pm$  DE de las concentraciones de vedolizumab en pacientes\* con CU y EC

Población de pacientes	Semanas 0, 2 y 6 300 mg de ENTYVIO Intravenosa	Después de las semanas 6 a 52, ENTYVIO 300 mg por vía intravenosa Cada 8 semanas
	Concentración sérica mínima en la semana 6 (mcg/ml)	Concentración sérica mínima en la semana 46 <sup>†</sup> (mcg/ml)
CU	26.3 $\pm$ 12.9 (N = 210)	11.2 $\pm$ 7.2 (N = 77)
EC	27.4 $\pm$ 19.2 (N = 198)	13.0 $\pm$ 9.1 (N = 72)

\*Datos de pacientes de los ensayos de CU I y II y ensayos de EC I y III con datos farmacocinéticos disponibles; se excluyeron los datos de pacientes con anticuerpos contra el vedolizumab.

<sup>†</sup>Concentración sérica mínima en equilibrio estacionario.

En los pacientes con CU y EC a los que se les administró 300 mg de ENTYVIO en forma de infusión intravenosa de 30 minutos en las semanas 0 y 2, seguidos de 108 mg de ENTYVIO en forma de inyección subcutánea cada 2 semanas a partir de la semana 6, las concentraciones séricas medias mínimas en situación de equilibrio estacionario fueron de 35.8 mcg/ml (SD  $\pm$ 15.2) y 31.4 mcg/ml (SD  $\pm$ 14.7), respectivamente.

La biodisponibilidad de vedolizumab después de una inyección subcutánea de dosis única de 108 mg en relación con una infusión intravenosa de dosis única de 300 mg en sujetos sanos fue de aproximadamente el 75 %. Después de una inyección subcutánea de dosis única de 108 mg en sujetos sanos, la mediana de  $T_{\text{max}}$  fue de 7 días con un intervalo de 3 a 14 días y la  $C_{\text{max}}$  media fue de 15.4 mcg/ml (SD  $\pm$ 3.2).

La depuración de vedolizumab depende tanto de las vías lineales como no lineales; la depuración no lineal disminuye con el aumento de las concentraciones. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la depuración lineal fue de aproximadamente 0.16 l/día, la semivida sérica fue de aproximadamente 26 días y el volumen de distribución fue de aproximadamente 5 l. No se detectó vedolizumab en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de 14 sujetos sanos a las cinco semanas de una única administración intravenosa de 450 mg de ENTYVIO (1,5 veces la dosis recomendada).

### Poblaciones específicas

El análisis farmacocinético de la población mostró que la gravedad del estado de la enfermedad, el peso corporal, el tratamiento previo con bloqueantes del FNT, la edad (de 18 a 78 años), la albúmina sérica, los inmunomoduladores administrados de forma conjunta (incluyendo azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) y los aminosalicilatos administrados de forma conjunta no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ENTYVIO. No se ha estudiado la farmacocinética del vedolizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### 12.6 Inmunogenia

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de ENTYVIO o de otros productos de vedolizumab.

## Adultos tratados con ENTYVIO intravenoso

La incidencia de anticuerpos antifármaco frente a ENTYVIO por vía intravenosa utilizando un método de electroquimioluminiscencia (EQL) con tolerancia farmacológica en pacientes de los ensayos de CU I y II y de los ensayos de EC I y III que habían recibido tratamiento continuo con ENTYVIO administrado como infusión intravenosa durante 52 semanas fue del 6 % (86 de los 1.427 pacientes tratados con ENTYVIO en total). De los 86 pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra el vedolizumab, 20 pacientes dieron positivo de forma persistente (en dos o más visitas consecutivas del estudio) y 56 desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el vedolizumab.

Entre los pacientes tratados con ENTYVIO que desarrollaron anticuerpos persistentes contra el vedolizumab, 14/20 pacientes presentaron concentraciones séricas mínimas de vedolizumab marcadamente reducidas o indetectables y 15/20 pacientes no lograron remisión clínica en la semana 52 en los ensayos de CU I y II y en los ensayos de EC I y III. Debido a la baja incidencia de anticuerpos persistentes contra el vedolizumab (1 %; 20/1,427), no se ha caracterizado por completo el efecto de estos anticuerpos sobre la seguridad y la eficacia de ENTYVIO en estos estudios.

### Adultos tratados con ENTYVIO subcutáneo

La incidencia de anticuerpos antifármaco contra ENTYVIO utilizando un método de EQL resistente al fármaco en pacientes del ensayo de CU con inyección s.c. y del ensayo de EC con inyección s.c. que habían recibido tratamiento continuo durante 52 semanas fue del 3.4 % (13 de un total de 381 pacientes tratados con ENTYVIO subcutáneo). De los 13 pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra el vedolizumab, 7 pacientes dieron positivo de forma persistente (en dos o más visitas consecutivas del estudio) y 7 desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el vedolizumab. Dos de los 7 pacientes con EC y ninguno de los 6 pacientes con CU que tuvieron anticuerpos contra el vedolizumab positivos lograron la remisión clínica en la semana 52. No existen datos suficientes para evaluar el efecto de los anticuerpos antifármaco sobre la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de ENTYVIO en los ensayos sobre la CU con inyección s.c. y sobre la EC con inyección s.c.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del vedolizumab. No se han realizado estudios para evaluar el posible deterioro de la fertilidad o el potencial mutagénico del vedolizumab.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Estudios clínicos sobre la CU

#### Administración intravenosa:

La seguridad y la eficacia de ENTYVIO por vía intravenosa se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con un placebo (Ensayos de CU I y II) en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave, definida como una puntuación Mayo de entre 6 y 12 con una subpuntuación endoscópica de dos o tres. La puntuación Mayo va de 0 a 12 y tiene cuatro subescalas que se puntúan de cero (normal) a tres (más grave): frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos en endoscopia y evaluación global por parte del médico. Una subpuntuación de endoscopia de dos se define por un eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones; una subpuntuación de endoscopia de tres se define por hemorragia espontánea y ulceración.

Los pacientes inscritos en los EE. UU. habían tenido durante el periodo de cinco años anterior una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia inmunomoduladora (es decir, azatioprina o 6-mercaptopurina) o una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un bloqueador del FNT. Fuera de los EE. UU., el tratamiento previo con corticoesteroides fue suficiente para entrar en el estudio si durante el periodo anterior de cinco años los pacientes eran dependientes de corticoesteroides (es decir, no podían reducir con éxito los corticoesteroides sin que reaparecieran los síntomas de la CU) o presentaban una respuesta inadecuada o intolerancia a los corticoesteroides.

Se excluyó de la inclusión a los pacientes que habían recibido natalizumab en el pasado y a los que habían recibido un bloqueante del FNT en los últimos 60 días. No se permitió el uso concomitante de natalizumab ni de un bloqueante del FNT.

#### Ensayo de CU I: intravenoso

En el ensayo de CU I, 374 pacientes fueron aleatorizados a doble ciego (3:2) para recibir 300 mg de ENTYVIO o un placebo mediante infusión intravenosa en las semanas 0 y 2. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 6. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticoesteroides (dosis de prednisona  $\leq$ 30 mg/día o equivalente) e inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) hasta la semana 6.

Al inicio, los pacientes recibieron corticoesteroides (54 %), inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) (30 %) o aminosalicilatos (74 %). El 39 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un tratamiento con bloqueantes del FNT. El 18 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, incapacidad para reducir gradualmente el tratamiento o intolerancia al tratamiento previo con corticoesteroides (es decir, no había recibido inmunomoduladores ni bloqueantes del FNT previos). La mediana de la puntuación inicial de Mayo fue de 9 en el grupo de ENTYVIO y de 8 en el grupo del placebo.

En el ensayo de CU I, un mayor porcentaje de pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa que de pacientes tratados con un placebo lograron una respuesta clínica en la semana 6 (definida en la Tabla 4). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa que de pacientes tratados con un placebo también lograron la remisión clínica en la semana 6 (definida en la Tabla 4). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con ENTYVIO experimentó una mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 6 (definida en la Tabla 4).

Tabla 4. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración de la eficacia en la semana 6 (ensayo I sobre la CU)

Criterio de valoración	Placebo N = 149	ENTYVIO IV N = 225	Valor de p	Diferencia entre tratamientos y CI del 95 %
Respuesta clínica* en la semana 6	26 %	47 %	<0.001	22 % (12 %, 32 %)
Remisión clínica <sup>†</sup> en la semana 6	5 %	17 %	0.001	12 % (5 %, 18 %)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa <sup>‡</sup> en la semana 6	25 %	41 %	0.001	16 % (6 %, 26 %)

\*Respuesta clínica: reducción en la puntuación completa de Mayo de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30$  % desde el inicio con una disminución acompañada de una subpuntuación de rectorragia de  $\geq 1$  punto o una subpuntuación de rectorragia absoluta de  $\leq 1$  punto.

†Remisión clínica: puntuación completa de Mayo  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto.

‡Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa: Subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve).

### Ensayo de CU II: intravenoso

Para ser aleatorizados al tratamiento en el ensayo de CU II, los pacientes debían haber recibido ENTYVIO por vía intravenosa y presentar respuesta clínica en la semana 6. Los pacientes podían haber procedido del ensayo de CU I o de un grupo que había recibido ENTYVIO en abierto.

En el ensayo de CU II, 373 pacientes fueron aleatorizados a doble ciego (1:1:1) a una de las siguientes pautas a partir de la semana 6: 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa cada ocho semanas, 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa cada cuatro semanas o un placebo cada cuatro semanas. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 52. Se permitieron aminosalicilatos y corticoesteroides concomitantes hasta la semana 52. Se permitieron inmunomoduladores concomitantes (azatioprina o 6-mercaptopurina) fuera de los EE. UU., pero no se permitieron más allá de la semana 6 en los EE. UU.

En la semana 6, los pacientes recibieron corticoesteroides (61 %), inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) (32 %) y aminosalicilatos (75 %). El 32 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un tratamiento con bloqueantes del FNT. En la semana 6, la mediana de la puntuación Mayo era de 8 en el grupo de ENTYVIO cada ocho semanas, de ENTYVIO cada cuatro semanas y de un placebo. Los pacientes que habían logrado respuesta clínica en la semana 6 y estaban recibiendo corticoesteroides debían comenzar un régimen de reducción gradual de corticoesteroides en la semana 6.

En el ensayo de CU II, un mayor porcentaje de pacientes de los grupos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa en comparación con el placebo lograron la remisión clínica en la semana 52 y mantuvieron la respuesta clínica (respuesta clínica tanto en la semana 6 como en la 52) (Tabla 5). Además, un mayor porcentaje de pacientes de los grupos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa en comparación con el placebo presentaban remisión clínica en las semanas 6 y 52, y mejoraron el aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 52 (Tabla 5). En el subgrupo de pacientes que lograron respuesta clínica en la semana 6 y que estaban recibiendo medicación con corticoesteroides al inicio, una mayor proporción de pacientes en los grupos tratados con ENTYVIO intravenoso en comparación con el placebo interrumpieron el uso de corticoesteroides y se encontraban en remisión clínica en la semana 52 (Tabla 5).

El régimen de administración de dosis de ENTYVIO cada cuatro semanas no demostró un beneficio clínico adicional con respecto a la pauta posológica cada ocho semanas. El régimen de administración de dosis cada cuatro semanas no es el recomendado (consulte Posología y administración [2.2]).

**Tabla 5. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración de la eficacia en la semana 52\* (ensayo II sobre la CU)**

Criterio de valoración	Placebo <sup>†</sup> N = 126	ENTYVIO i.v. cada 8 semanas N = 122	Valor de p	Diferencia entre tratamientos y CI del 95 %
Remisión clínica en la semana 52	16 %	42 %	<0.001	26 % (15 %, 37 %)
Respuesta clínica tanto en la semana 6 como en la 52	24 %	57 %	<0.001	33 % (21 %, 45 %)
Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa <sup>‡</sup> en la semana 52	20 %	52 %	<0.001	32 % (20 %, 44 %)
Remisión clínica en las semanas 6 y 52	9 %	21 %	0.008	12 % (3 %, 21 %)
Remisión clínica sin corticoesteroides <sup>§</sup>	14 % <sup>§</sup>	31 % <sup>§</sup>	0.012	18 % (4 %, 31 %)

\*Los pacientes deben haber logrado una respuesta clínica en la semana 6 para continuar en el ensayo de CU II. Este grupo incluye a pacientes que no estaban en remisión clínica en la semana 6.

†El grupo del placebo incluye a los pacientes que recibieron ENTYVIO en las semanas 0 y 2, y que fueron aleatorizados para recibir un placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

‡Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa: Subpuntuación endoscópica de Mayo de 0 (enfermedad normal o inactiva) o 1 (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve) en la semana 52.

§Remisión clínica sin corticoesteroides: Evaluado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides al inicio y que presentaban respuesta clínica en la semana 6 (N = 72 para placebo y N = 70 para ENTYVIO cada ocho semanas). La remisión clínica sin corticoesteroides se definió como la proporción de pacientes en este subgrupo que discontinuaron los corticoesteroides en la semana 52 y estaban en remisión clínica en la semana 52.

### Administración subcutánea

#### Ensayo sobre la CU con inyección s.c.: subcutáneo

La seguridad y la eficacia de ENTYVIO subcutáneo se evaluaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlados con un placebo (Ensayo de CU s.c., NCT02611830) en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave, definida como una puntuación Mayo de entre 6 y 12 con una subpuntuación endoscópica de dos o tres. La puntuación inicial de Mayo se situó entre 9 y 12 en aproximadamente el 62 % y entre seis y ocho en aproximadamente el 38 % de la población total del ensayo.

El ensayo incluyó a pacientes que habían experimentado una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a al menos uno de los siguientes: al menos un régimen de 12 semanas de azatioprina o 6-mercaptopurina, inducción con un bloqueante del FNT o corticoesteroides. Se permitió a los pacientes utilizar dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticoesteroides orales (prednisona  $\leq 30$  mg/día o budesónida  $\leq 9$  mg/día), azatioprina o 6-mercaptopurina, probióticos o antidiarreicos. Se prohibieron las terapias biológicas concomitantes, el tratamiento rectal con ácido 5-aminosalicílico o enemas/supositorios de corticoesteroides.

Todos los pacientes recibieron 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa en la semana 0 y en la semana 2. Para ser aleatorizados al tratamiento en el ensayo de CU s.c., los pacientes

debían haber presentado respuesta clínica en la semana 6. En la semana 6 se aleatorizó a un total de 162 pacientes de forma doble ciego (2:1) a ENTYVIO 108 mg administrado mediante inyección subcutánea o un placebo cada 2 semanas. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 52.

A partir de la semana 6, los pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides tuvieron que comenzar una pauta de reducción gradual de corticoesteroides.

En el momento de la aleatorización en la fase doble ciego (semana 6), los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides (51 %), inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) (33 %) y aminosalicilatos (80 %). El 37 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia con bloqueantes del FNT antes de la inscripción. Los pacientes de la fase doble ciego tenían una edad media de 39 años (intervalo de 18 a 69 años); el 61 % eran varones; el 83 % se identificó como blanco, el 17 % como asiático y  $< 1$  % se identificó como otro grupo racial.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica definida como una puntuación Mayo  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto en la semana 52. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes con mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 52 y la respuesta clínica en las semanas 6 y 52 (consulte la Tabla 6).

**Tabla 6. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración de la eficacia en la semana 52\* (ensayo II sobre la CU s.c.)**

Criterio de valoración	Placebo <sup>†</sup>	108 mg de ENTYVIO s.c. Cada 2 semanas <sup>‡</sup>	Estimación <sup>§</sup> de la diferencia entre tratamientos frente a un placebo (CI del 95 %)
<b>Remisión clínica<sup>#</sup> en la semana 52</b>			
Población total	N = 56 14 %	N = 106 46 %	32 (20, 45) <sup>¶</sup>
Fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 20 10 %	N = 40 35 %	
Sin fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 36 17 %	N = 66 53 %	
<b>Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa en la semana 52<sup>‡</sup></b>			
Población total	N = 56 21 %	N = 106 57 %	36 (22, 49) <sup>¶</sup>
Fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 20 10 %	N = 40 48 %	
Sin fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 36 28 %	N = 66 62 %	
<b>Respuesta clínica tanto en la semana 6 como en la 52<sup>¶</sup></b>			
Población total	N = 56 29 %	N = 106 64 %	36 (21, 51) <sup>¶</sup>
Fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 20 20 %	N = 40 68 %	
Sin fracaso previo de bloqueantes del FNT	N = 36 33 %	N = 66 62 %	

\*Los pacientes deben haber logrado una respuesta clínica en la semana 6 para continuar en el ensayo de CU con inyección s.c.

†El grupo del placebo incluye a los sujetos que recibieron vedolizumab intravenoso en las semanas 0 y 2, y que fueron aleatorizados para recibir un placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

‡A partir de la semana 6 después de dos dosis intravenosas de ENTYVIO 300 mg administradas como infusión intravenosa en las semanas 0 y 2.

§La diferencia estimada entre tratamientos se basa en el método de Cochran-Mantel-Haenszel.

#Remisión clínica: puntuación completa de Mayo  $\leq 2$  puntos y ninguna subpuntuación individual  $> 1$  punto en la semana 52.

¶p < 0.001

‡Mejoría del aspecto endoscópico de la mucosa: Subpuntuación endoscópica de Mayo  $\leq 1$  punto.

¶Respuesta clínica: reducción en la puntuación completa de Mayo de  $\geq 3$  puntos y  $\geq 30$  % desde el inicio con una disminución acompañada de una subpuntuación de rectorragia de  $\geq 1$  punto o una subpuntuación de rectorragia absoluta de  $\leq 1$  punto.

El mantenimiento de la remisión en la semana 52 en el subgrupo de pacientes en remisión en la semana 6 fue del 64 % (16/25) en el grupo tratado con ENTYVIO, en comparación con el 20 % (3/15) en el grupo tratado con un placebo. La diferencia entre tratamientos fue del 44 % (IC del 95 %: 9 %, 69 %).

### 14.2 Estudios clínicos sobre la EC

#### Administración intravenosa:

La seguridad y la eficacia de ENTYVIO intravenoso se evaluaron en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con un placebo (Ensayos I, II y III sobre la EC) en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave (puntuación del índice de actividad de la EC [ECAI] de 220 a 450).

Los pacientes inscritos en los EE. UU. habían tenido durante el periodo de cinco años anterior una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento inmunomodulador (es decir, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) o una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a uno o más bloqueantes del FNT. Fuera de los EE. UU., el tratamiento previo con corticoesteroides fue suficiente para entrar en el estudio si durante el periodo anterior de cinco años los pacientes eran dependientes de corticoesteroides (es decir, no podían reducir con éxito los corticoesteroides sin que reaparecieran los síntomas de la EC) o presentaban una respuesta inadecuada o intolerancia a los corticoesteroides.

Se excluyó de la inscripción a los pacientes que habían recibido natalizumab en el pasado y a los pacientes que habían recibido un bloqueante del FNT en los últimos 30 a 60 días. No se permitió el uso concomitante de natalizumab ni de un bloqueante del FNT.

#### Ensayo de EC I: intravenoso

En el ensayo de EC I, 368 pacientes fueron aleatorizados a doble ciego (3:2) para recibir 300 mg de ENTYVIO o un placebo mediante infusión intravenosa en las semanas 0 y 2. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 6. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticoesteroides (dosis de prednisona ≤30 mg/día o equivalente) e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) hasta la semana 6.

En el inicio, los pacientes recibieron corticoesteroides (49 %), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) (35 %) o aminosalicilatos (46 %). El 48 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia con bloqueantes del FNT. El 17 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, incapacidad para reducir gradualmente la dosis o intolerancia al tratamiento previo con corticoesteroides (es decir, no había recibido inmunomoduladores ni bloqueantes del FNT previos). La mediana de la puntuación inicial de ECAI fue de 324 en el grupo de ENTYVIO intravenoso y de 319 en el grupo del placebo.

En el ensayo de EC I, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con ENTYVIO por vía intravenosa alcanzó la remisión clínica (definida como ECAI ≤150) en comparación con el placebo en la semana 6 (Tabla 7). Sin embargo, la diferencia en el porcentaje de pacientes que demostraron respuesta clínica (definida como una disminución ≥100 puntos en la puntuación del ECAI con respecto al inicio) no fue estadísticamente significativa en la semana 6.

#### Ensayo de EC II: intravenoso

En comparación con el ensayo de EC I, en el ensayo de EC II se incluyó a una mayor cantidad de pacientes que habían tenido durante el período de cinco años anterior una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a uno o más bloqueantes del FNT (76 %); esta fue la población de análisis principal. En el ensayo de EC II, 416 pacientes fueron aleatorizados a doble ciego (1:1) para recibir 300 mg de ENTYVIO intravenoso o un placebo en las semanas 0, 2 y 6. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en las semanas 6 y 10. Se permitieron dosis concomitantes de aminosalicilatos, corticoesteroides e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) hasta la semana 10.

En el inicio, los pacientes recibieron corticoesteroides (54 %), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) (34 %) o aminosalicilatos (31 %). La mediana de la puntuación inicial de ECAI fue de 317 en el grupo de ENTYVIO y de 301 en el grupo del placebo.

Para el criterio de valoración principal (remisión clínica en la semana 6), el tratamiento con ENTYVIO por vía intravenosa no produjo una mejoría estadísticamente significativa con respecto al placebo (Tabla 7). Los criterios de valoración secundarios, incluidas las evaluaciones en la semana 10, no se analizaron porque el criterio de valoración principal no era estadísticamente significativo.

**Tabla 7. Proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 (ensayos EC I y II)**

Criterio de valoración	Placebo	ENTYVIO i.v.	Valor de p	Diferencia entre tratamientos y IC del 95 %
Ensayo de EC I: Remisión clínica* en la semana 6	7 % (10/148)	15 % (32/220)	0.041 <sup>‡</sup>	8 % (1 %, 14 %)
Ensayo de EC II <sup>†</sup> : Remisión clínica* en la semana 6	12 % (19/157)	15 % (24/158)	NS <sup>§</sup>	3 % (-5 %, 11 %)

\*Remisión clínica: ECAI ≤150.

<sup>†</sup>La población de análisis principal para el ensayo de EC II fueron pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a uno o más bloqueantes del FNT (76 % de la población general).

<sup>‡</sup>Valor de p ajustado para comparaciones múltiples de dos criterios de valoración principales.

<sup>§</sup>NS: no significativo (no se analizaron los criterios de valoración secundarios, incluidas las evaluaciones de la semana 10 porque el criterio de valoración principal del ensayo de EC II no era estadísticamente significativo).

#### Ensayo de EC III: intravenoso

Para ser aleatorizados al tratamiento en el ensayo de EC III, los pacientes debían haber recibido ENTYVIO por vía intravenosa y presentar respuesta clínica (definida como una reducción de ≥70-puntos en la puntuación ECAI con respecto al inicio) en la semana 6. Los pacientes podían haber procedido del ensayo de EC I o de un grupo que había recibido ENTYVIO intravenoso abierto.

En el ensayo de EC III, 461 pacientes fueron aleatorizados a doble ciego (1:1) a una de las siguientes pautas a partir de la semana 6: 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa cada ocho semanas, 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa cada cuatro semanas o un placebo cada cuatro semanas. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 52. Se permitieron aminosalicilatos y corticoesteroides concomitantes hasta la semana 52. Se permitieron inmunomoduladores concomitantes (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) fuera de los EE. UU., pero no se permitieron más allá de la semana 6 en los EE. UU.

En la semana 6, los pacientes recibieron corticoesteroides (59 %), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) (31 %) o aminosalicilatos (41 %). El 51 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia con bloqueantes del FNT. En la semana 6, la mediana de la puntuación ECAI era de 322 en el grupo de ENTYVIO intravenoso cada ocho semanas, de 316 en el grupo de ENTYVIO intravenoso cada cuatro semanas y de 315 en el grupo del placebo. Los pacientes que habían logrado respuesta clínica (reducción del ≥70 en la puntuación ECAI con respecto al inicio) en la semana 6 y estaban recibiendo corticoesteroides debían comenzar un régimen de reducción gradual de corticoesteroides en la semana 6.

En el ensayo de EC III, un mayor porcentaje de pacientes en grupos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa en comparación con el placebo presentaban remisión clínica (definida como una puntuación ECAI ≤150) en la semana 52. Un mayor porcentaje de pacientes de los grupos tratados con ENTYVIO por vía intravenosa en comparación con el placebo presentó una respuesta clínica (definida como una disminución ≥100 en la puntuación ECAI con respecto al inicio) en la semana 52 (Tabla 8). En el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo medicación con corticoesteroides al inicio y que lograron respuesta clínica en la semana 6 (definida como una reducción ≥70 en la puntuación ECAI con respecto al inicio), una mayor proporción de pacientes en los grupos tratados con ENTYVIO intravenoso en comparación con el placebo discontinuaron el uso de corticoesteroides en la semana 52 y se encontraban en remisión clínica en la semana 52 (Tabla 8).

El régimen de administración de dosis de ENTYVIO cada cuatro semanas no demostró un beneficio clínico adicional con respecto a la pauta posológica cada ocho semanas. El régimen de administración de dosis cada cuatro semanas no es el recomendado (consulte Posología y administración [2.2]).

**Tabla 8. Proporción de pacientes que cumplen los criterios de valoración de la eficacia en la semana 52\* (ensayo II sobre la EC)**

Criterio de valoración	Placebo <sup>†</sup> N = 153	ENTYVIO i.v. Cada 8 semanas N = 154	Valor de p	Diferencia entre tratamientos y IC del 95 %
Remisión clínica <sup>‡</sup> en la semana 52	22 %	39 %	0.001	17 % (7 %, 28 %)
Respuesta clínica <sup>§</sup> en la semana 52	30 %	44 %	0.013	13 % (3 %, 24 %)
Remisión clínica sin corticoesteroides <sup>¶</sup>	16 % <sup>#</sup>	32 % <sup>#</sup>	0.015	16 % (3 %, 29 %)

\*Este grupo incluye a pacientes que no estaban en remisión clínica en la semana 6. Los pacientes deben haber logrado una respuesta clínica (definida como una disminución ≥70 en el ECAI con respecto al inicio) en la semana 6 para continuar en el ensayo de EC III.

<sup>†</sup>El grupo del placebo incluye a los pacientes que recibieron ENTYVIO en las semanas 0 y 2, y que fueron aleatorizados para recibir un placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

<sup>‡</sup>Remisión clínica: ECAI ≤150.

<sup>§</sup>Respuesta clínica: disminución ≥100 en el ECAI con respecto al inicio.

<sup>¶</sup>Remisión clínica sin corticoesteroides: Evaluado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides al inicio y que presentaban respuesta clínica (definida como reducción ≥70 en el ECAI con respecto al inicio) en la semana 6 (N = 82 para placebo y N = 82 para ENTYVIO cada ocho semanas). La remisión clínica sin corticoesteroides se definió como la proporción de pacientes en este subgrupo que discontinuaron los corticoesteroides en la semana 52 y estaban en remisión clínica en la semana 52.

#### Administración subcutánea

##### Ensayo sobre la EC con inyección s.c.: subcutáneo

La seguridad y la eficacia de ENTYVIO subcutáneo se evaluaron en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlados con un placebo (Ensayo de EC con inyección s.c.; NCT02611817) en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave, definida como una puntuación ECAI de entre 220 y 450. Al inicio, la mediana del puntaje del ECAI fue de 316 (rango: 198 a 559).

El ensayo incluyó pacientes que habían experimentado una respuesta inadecuada, pérdida de la respuesta o intolerancia a, al menos, uno de los siguientes fármacos: corticoesteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) o bloqueadores del FNT (incluidos los pacientes sin respuesta primaria). Se permitió a los pacientes utilizar dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticoesteroides orales (prednisona ≤30 mg/día o budesónida ≤9 mg/día o corticoesteroides equivalente), inmunomoduladores, probióticos, antiartríticos o antibióticos. Se prohibieron las terapias biológicas concomitantes, el tratamiento rectal con ácido 5-aminosalicílico o enemas/supositorios de corticoesteroides.

Todos los pacientes recibieron 300 mg de ENTYVIO por vía intravenosa en la semana 0 y en la semana 2. Para ser aleatorizados al tratamiento en el ensayo de EC con inyección s.c., los pacientes debían tener respuesta clínica (definida como una reducción de ≥70-puntos en la puntuación ECAI con respecto al inicio) en la semana 6. En la semana 6 se aleatorizó a un total de 409 pacientes de forma doble ciego (2:1) a ENTYVIO 108 mg administrado mediante inyección subcutánea o un placebo cada 2 semanas. Las evaluaciones de la eficacia se realizaron en la semana 52.

A partir de la semana 6, los pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides tuvieron que comenzar una pauta de reducción gradual de corticoesteroides.

En el momento de la aleatorización en la fase doble ciego (semana 6), los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides (45 %), inmunomoduladores (32 %) y aminosalicilatos (45 %). El 51 % de los pacientes presentó una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a una terapia con bloqueantes del FNT antes de la inscripción.

Los pacientes de la fase doble ciego tenían una edad media de 38 años (rango de 18 a 76 años); el 55 % eran varones; el 91 % se identificó como blanco, el 6 % como asiático y el 3 % se identificó como otro grupo racial.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con remisión clínica (puntaje del ECAI ≤150) en la semana 52 (consulte la Tabla 9).

**Tabla 9. Proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52\* (ensayo de EC con inyección s.c.)**

Criterio de valoración	Placebo <sup>†</sup>	108 mg de ENTYVIO s.c. Cada 2 semanas	Estimación <sup>‡</sup> de la diferencia de tratamiento (CI del 95 %) Vedolizumab s.c. en comparación con un placebo
<b>Remisión clínica<sup>§</sup> en la semana 52</b>			
Población total	N = 134 34 %	N = 275 48 %	14 (4, 24) <sup>¶</sup>
Fracaso/exposición previo(a) de bloqueantes del FNT	N = 71 27 %	N = 168 48 %	
Sin fracaso/exposición previo(a) de bloqueantes del FNT	N = 63 43 %	N = 107 49 %	

\*Los pacientes deben haber logrado una respuesta clínica en la semana 6 para continuar en el ensayo de EC con inyección s.c.

<sup>†</sup>El grupo del placebo incluye a los sujetos que recibieron vedolizumab intravenoso en las semanas 0 y 2, y que fueron aleatorizados para recibir un placebo desde la semana 6 hasta la semana 52.

<sup>‡</sup>La estimación de la diferencia estimada entre tratamientos y el valor de p se basa en el método de Cochran-Mantel-Haenszel.

<sup>§</sup>Remisión clínica: Puntaje del ECAI ≤150, en la semana 52.

<sup>¶</sup>p <0.01

Entre los pacientes que usaban corticoesteroides orales al inicio (semana 0) y que lograron una respuesta clínica en la semana 6, 45 % (43/95) tratados con ENTYVIO subcutáneo en comparación con el 18 % (8/44) tratados con un placebo interrumpieron

los corticoesteroides y tuvieron remisión clínica en la semana 52. Este resultado no fue estadísticamente significativo según el procedimiento de pruebas múltiples previamente especificado.

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### Cómo se suministra

#### Infusión intravenosa

ENTYVIO® (vedolizumab) inyectable para infusión intravenosa se suministra en viales de vidrio estériles, de dosis única, que contienen 300 mg de vedolizumab como torta liofilizada de color blanco a blanquecino.

- **ENTYVIO:** vial de dosis única de 300 mg en caja individual: NDC 64764-300-20

#### Inyección subcutánea

La inyección de ENTYVIO (vedolizumab) para uso subcutáneo está disponible en una jeringa precargada o en una pluma precargada como solución transparente o moderadamente opalescente e incolora o ligeramente amarilla.

La jeringa precargada de dosis única de ENTYVIO y la pluma precargada desechable de ENTYVIO (PLUMA DE ENTYVIO) constan de una jeringa de vidrio de 1 ml de largo con una aguja de pared fina calibre 27, de ½ pulgada. La jeringa tiene un capuchón de goma de la aguja recubierto con una cubierta de plástico y un capuchón de goma. No está fabricado con látex de caucho natural.

- **ENTYVIO:** jeringa precargada de dosis única de 108 mg/0.68 en una caja individual: NDC 64764-107-11
- **PLUMA DE ENTYVIO:** 108 mg/0.68 pluma precargada de dosis única en una caja individual: NDC 64764-108-21

### Almacenamiento y manipulación

- Refrigerar los viales cerrados, las jeringas precargadas y las plumas precargadas de ENTYVIO a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F).
- Si es necesario, la jeringa precargada de ENTYVIO o la PLUMA DE ENTYVIO se pueden dejar fuera de la nevera en el envase original a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 7 días (por ejemplo, cuando viaje). No utilice la jeringa precargada ENTYVIO ni la PLUMA DE ENTYVIO si se han sacado de la nevera durante más de 7 días.
- No congele el vial de ENTYVIO, la jeringa precargada ni la pluma precargada. No utilice el vial de ENTYVIO, la jeringa precargada ni la pluma precargada si se han congelado.
- No agite la jeringa precargada de ENTYVIO ni la PLUMA DE ENTYVIO.
- Conserve en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Se debe aconsejar al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

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

Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente si experimentan síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión de ENTYVIO (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Infecciones

Informe a los pacientes de que es posible que tengan más probabilidades de desarrollar infecciones cuando reciben ENTYVIO. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si desarrollan algún signo o síntoma de infección (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Informe a los pacientes de que se ha producido LMP en pacientes que recibieron algún antagonista del receptor de integrina y productos inmunosupresores sistémicos. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato si experimentan alguna nueva aparición o empeoramiento de los signos y síntomas neurológicos, ya que podrían ser indicativos de LMP (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

### Lesión hepática

Informar a los pacientes de que se han producido niveles elevados de transaminasas con o sin bilirrubina elevada en pacientes que recibieron ENTYVIO. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier síntoma que pueda indicar lesión hepática, incluidos fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

### Técnica de dosificación subcutánea

Proporcione orientación a los pacientes y cuidadores sobre la técnica de administración subcutánea adecuada y sobre cómo utilizar correctamente la jeringa precargada de dosis única ENTYVIO o la pluma precargada de dosis única ENTYVIO (*consulte Instrucciones de uso*).

Fabricado por:

**Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.**

Lexington, MA 02421

Licencia en los EE. UU. n.º 1898

ENTYVIO es una marca comercial de Millennium Pharmaceuticals, Inc. y se utiliza bajo licencia de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Todas las otras marcas comerciales pertenecen a sus respectivos dueños.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

VMB245 R13

## GUÍA DEL MEDICAMENTO

**ENTYVIO® (en-ti-vio)  
(vedolizumab)  
para inyección, para uso intravenoso**

**ENTYVIO® (en-ti-vio)  
(vedolizumab)  
inyección, para uso subcutáneo**

**PLUMA DE ENTYVIO® (en-ti-vio)  
(vedolizumab)  
inyección, para uso subcutáneo**

### ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ENTYVIO?

**ENTYVIO puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:**

- **Reacciones alérgicas serias y relacionadas con la infusión.** Estas reacciones pueden producirse mientras está recibiendo ENTYVIO o varias horas después del tratamiento. Es posible que necesite tratamiento si tiene una reacción alérgica. Informe a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda médica inmediata si presenta cualquiera de estos síntomas durante o después de una infusión de ENTYVIO: erupción cutánea, comezón, inflamación de los labios, la lengua, la garganta o la cara, falta de aliento o dificultad para respirar, sibilancias, mareos, sensación de calor o palpitaciones (sensación de latidos acelerados del corazón).
- **Infecciones.** ENTYVIO puede incrementar su riesgo de contraer una infección seria. Antes de recibir ENTYVIO y durante el tratamiento con ENTYVIO, informe a su proveedor de atención médica si cree que tiene una infección o si tiene síntomas de infección, como fiebre, escalofríos, dolores musculares, tos, falta de aliento, goteo nasal, dolor de garganta, enrojecimiento o dolor en la piel o ampollas en el cuerpo, cansancio o dolor al orinar.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** Las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden contraer LMP (una infección del cerebro rara y seria causada por un virus). Aunque es improbable que suceda mientras recibe ENTYVIO, no se puede descartar un riesgo de LMP. La LMP puede provocar la muerte o discapacidad severa. No existe cura, prevención ni tratamiento conocidos para la LMP. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas: confusión o problemas para pensar, pérdida del equilibrio, cambio en la forma en la que camina o habla, disminución de la fuerza o debilidad en un costado del cuerpo, visión borrosa o pérdida de la visión.
- **Problemas hepáticos.** Pueden producirse problemas hepáticos en personas que reciben ENTYVIO. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas: cansancio, pérdida del apetito, dolor en el costado derecho del estómago (abdomen), orina oscura o coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia).

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ENTYVIO?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

### ¿Qué es ENTYVIO?

ENTYVIO es un medicamento recetado que se usa en adultos para el tratamiento de:

- colitis ulcerosa (ulcerative colitis, UC) activa de moderada a grave;
- enfermedad de Crohn (Crohn's disease, CD) activa de moderada a grave.

Se desconoce si ENTYVIO es seguro y eficaz en menores de 18 años.

### ¿Quién no debe recibir ENTYVIO?

**No reciba ENTYVIO si tuvo una reacción alérgica a ENTYVIO o a cualquiera de sus ingredientes.** Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de ENTYVIO.

**Antes de recibir ENTYVIO, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus enfermedades, incluso si:**

- tiene o piensa que puede tener una infección o tiene infecciones que regresan una y otra vez (**consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ENTYVIO?”**).
- tiene problemas hepáticos;
- tiene tuberculosis (TB) o ha estado en contacto cercano con alguien que tiene TB.
- recibió recientemente o tiene programado recibir una vacuna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de actualizar sus vacunas antes de comenzar el tratamiento con ENTYVIO.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ENTYVIO dañará al bebé en gestación. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras recibe ENTYVIO.
- está amamantando o planea hacerlo. ENTYVIO puede pasar a la leche materna. Consulte con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si recibe ENTYVIO.

**Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que recibe,** incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

**Informe a su proveedor de atención médica si toma o tomó recientemente** Tysabri (natalizumab), Tyruko (natalizumab-sztn), un bloqueador del factor de necrosis tumoral (FNT), un medicamento que debilita el sistema inmunitario (inmunosupresor) o un medicamento corticoesteroide.

### ¿Cómo debo usar ENTYVIO?

**Cuando se administra en una vena (por vía intravenosa):**

- Puede recibir ENTYVIO a través de una aguja colocada en una vena del brazo (infusión intravenosa).
  - ENTYVIO se administra durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.
  - Su proveedor de atención médica monitoreará si tiene efectos secundarios durante y después de la infusión de ENTYVIO para ver si tiene una reacción al tratamiento.

**Cuando se administra bajo la piel (por vía subcutánea):**

- Puede recibir ENTYVIO en forma de inyección subcutánea (bajo la piel) cada 2 semanas. Es posible que reciba su primera inyección subcutánea después de al menos 2 infusiones intravenosas en lugar de la siguiente infusión intravenosa programada.
  - **Consulte las Instrucciones de uso detalladas que vienen con ENTYVIO sobre la forma correcta de preparar y administrar ENTYVIO.**
  - ENTYVIO se suministra en forma de jeringa precargada de dosis única o pluma precargada de dosis única (PLUMA DE ENTYVIO) para uso subcutáneo. Su proveedor de atención médica le recetará el tipo que es el mejor para usted.
  - Si su proveedor de atención médica decide que usted o su cuidador pueden ponerse las inyecciones de ENTYVIO en casa, se les debe mostrar a usted o a su cuidador la forma correcta de preparar e inyectar ENTYVIO.

- No inyecte ENTYVIO hasta que su proveedor de atención médica le haya enseñado a usted o a su cuidador cómo hacerlo correctamente.
- Compruebe siempre la etiqueta de la jeringa precargada o la pluma precargada para asegurarse de que tiene el medicamento correcto antes de cada inyección.
- No agite ENTYVIO.
- ENTYVIO se inyecta bajo la piel (por vía subcutánea) 1 vez cada 2 semanas.
- Inyecte ENTYVIO debajo de la piel (inyección subcutánea) en la zona del estómago (abdomen) o la parte superior de las piernas (muslos). También se puede usar la parte superior de los brazos si un cuidador administra la inyección.
- Use un lugar de inyección diferente cada vez que utilice ENTYVIO.
- No administre una inyección en lunares, cicatrices, hematomas o piel sensible, dura, enrojecida o dañada.
- Si no puede inyectarse ENTYVIO a la hora programada habitual o se omite una dosis de ENTYVIO, inyéctese la dosis lo antes posible. A continuación, inyecte su siguiente dosis cada 2 semanas a partir de entonces. Si no está seguro de cuándo inyectar ENTYVIO, llame a su proveedor de atención médica.
- Si toma más ENTYVIO del que se le ha dicho, llame a su proveedor de atención médica.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ENTYVIO?

**ENTYVIO puede causar efectos secundarios serios**, consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ENTYVIO?”

**Los efectos secundarios más frecuentes de ENTYVIO** son resfriado común, dolor de cabeza, dolor de las articulaciones, náuseas, fiebre, infecciones de nariz y garganta, cansancio, tos, bronquitis, gripe, dolor de espalda, erupción cutánea, comezón, infección sinusal, dolor de garganta, dolor en las extremidades; y con la inyección bajo la piel: dolor, hinchazón, comezón, urticaria, moretones, erupción o enrojecimiento en el lugar de inyección.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ENTYVIO.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo conservar ENTYVIO?

- Conserve ENTYVIO en nevera entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Si es necesario, la jeringa precargada o la pluma precargada se pueden dejar fuera de la nevera en el envase original a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 7 días (por ejemplo, cuando viaje). No utilice la jeringa precargada ni la pluma precargada si se han dejado fuera de la nevera durante más de 7 días o se ha expuesto a la luz solar directa.
- No congele ENTYVIO. No utilice ENTYVIO si se ha congelado.
- Conserve ENTYVIO en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso.
- La jeringa precargada o la pluma precargada de ENTYVIO no están fabricadas con látex de caucho natural.

**Mantenga ENTYVIO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre el uso seguro y eficaz de ENTYVIO.

A veces se recetan medicamentos para fines que no son los descritos en una Guía del medicamento. No use ENTYVIO para una afección para la cual no haya sido recetado. No dé ENTYVIO a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ENTYVIO escrita para profesionales de la salud.

### ¿Cuáles son los ingredientes de ENTYVIO?

**Ingrediente activo:** vedolizumab

**Ingredientes inactivos en el vial para infusión intravenosa:** clorhidrato de arginina, histidina, histidina monoclóridato, polisorbato 80 y sacarosa

**Ingredientes inactivos en la jeringa precargada o en la pluma precargada para inyección subcutánea:** clorhidrato de arginina, ácido cítrico monohidrato, histidina, histidina monoclóridato, polisorbato 80, citrato de sodio dihidrato y agua estéril para inyección

Fabricado por: **Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.**

Lexington, MA 02421

Licencia en los EE. UU. n.º 1898

ENTYVIO es una marca comercial registrada de Millennium Pharmaceuticals, Inc. y se utiliza bajo licencia de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todas las demás marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Para obtener más información, visite [www.ENTYVIO.com](http://www.ENTYVIO.com) o llame al 1-877-TAKEDA7 (1-877-825-3327).

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la FDA de los EE. UU.

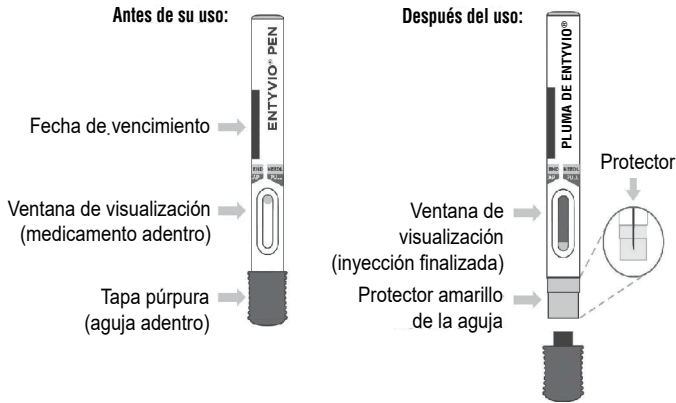
VMB245 R10

Revisada: 4/2024

**INSTRUCCIONES DE USO**  
**PLUMA DE ENTIVIO® (en-ti-vio)**  
**(vedolizumab)**

**inyección, para uso subcutáneo**  
Jeringa precargada de dosis única

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar ENTIVIO. Su pluma precargada de dosis única de ENTIVIO



**Información importante que debe conocer antes de inyectar ENTIVIO:**

- Lea y siga estas instrucciones de uso antes de inyectar ENTIVIO.
- Su proveedor de atención médica debe mostrarle cómo usar la pluma de ENTIVIO antes de usarlo por primera vez.
- **La PLUMA DE ENTIVIO es solo para usar como inyección subcutánea** (Inyectar directamente en la capa grasa debajo de la piel).
- **No agite la pluma precargada.**
- **No retire el capuchón morado de la pluma precargada hasta que esté listo para la inyección.**
- **No coloque ni presione el pulgar, los dedos ni la mano sobre el protector amarillo de la aguja.** El protector amarillo de la aguja es visible cuando se retira el capuchón morado.
- **No utilice la pluma precargada si se cae o daña.**

**Almacenamiento de ENTIVIO**

- Conserve su pluma precargada en la nevera entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- La pluma precargada se puede dejar en el envase original a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 7 días (por ejemplo, cuando viaje). **No utilice la pluma precargada si la ha sacado de la nevera durante más de 7 días.**
- **No congele la pluma precargada.**
- **No deje la pluma precargada expuesta a la luz solar directa.**
- Deseche la pluma precargada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA si se ha dejado fuera de la nevera durante más de 7 días, congelada o expuesta a la luz solar directa. Consulte el **paso 14** para obtener instrucciones sobre cómo desechar la pluma precargada.
- **Siempre mantenga la PLUMA DE ENTIVIO, el recipiente para desechar objetos punzocortantes y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Preparación de los suministros**

**Paso 1. Saque la caja de la PLUMA DE ENTIVIO de la nevera.**

Saque 1 caja de la pluma precargada de la nevera y compruebe la fecha de vencimiento de la caja (consulte la **Figura A**).

- **No utilice la pluma precargada si alguno de los sellos de la caja está roto.**
- **No use la pluma precargada si la fecha de vencimiento ha pasado.**



Figura A

**Paso 2. Espere 30 minutos**

Espere 30 minutos y deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente (consulte la **Figura B**).

- **No caliente la pluma precargada de ningún otro modo.**
- **No deje la pluma precargada expuesta a la luz solar directa.**
- **No saque la pluma precargada de su bandeja hasta que esté listo para inyectar.**



Figura B

**Paso 3. Reúna los suministros**

Busque una superficie limpia y plana como una mesa. Reúna los suministros que no estén en la caja de plumas precargadas (consulte la **Figura C**).

- Almohadilla con alcohol
- Bola de algodón o gasa
- Recipiente para objetos punzantes (consulte el **paso 14** "Deseche [disponga de] la pluma precargada")

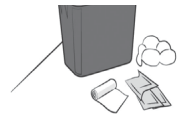


Figura C

**Preparación para la inyección de ENTIVIO**

**Paso 4. Lávese las manos**

Lávese las manos con agua limpia y jabón. (consulte la **Figura D**).



Figura D

**Paso 5. Retire la pluma precargada de la bandeja**

Retire el papel de la bandeja y levante la pluma precargada en línea recta (consulte la **Figura E**).

- **No agite la pluma precargada.**
- **No retire el capuchón morado de la pluma precargada hasta el paso 9.**



Figura E

**Paso 6. Inspeccione la pluma precargada**

Compruebe la fecha de vencimiento (EXP) impresa en la pluma precargada y el medicamento en la ventana de visualización de la pluma precargada (consulte la **Figura F**). El medicamento debe ser de incoloro a ligeramente amarillo. Es normal ver burbujas de aire. Inspeccione la jeringa precargada para detectar cualquier daño.

- **No use la pluma precargada si la fecha de vencimiento ha pasado.**
- **No utilice la pluma precargada si el medicamento está turbio o tiene partículas flotando dentro.**
- **No utilice la pluma precargada si alguna de sus partes está dañada.**

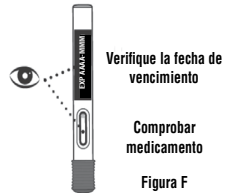


Figura F

**Paso 7. Elija el lugar de inyección.**

Elija un lugar de inyección en la piel desnuda de una de las siguientes (consulte la **Figura G**):

- parte delantera de los muslos
- zona del estómago (evite la zona de 2 cm alrededor del ombligo)

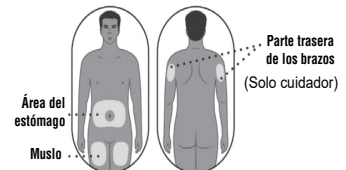


Figura G

**Solo para cuidadores:** también se puede utilizar la parte posterior de la parte superior de los brazos.

- **No se inyecte en el mismo lugar que utilizó para la última inyección.**
- **No se inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o piel sensible, dura, enrojecida o dañada.**

**Paso 8. Limpie el lugar de inyección**

Limpie el lugar de inyección con un paño impregnado en alcohol (consulte la **Figura H**). Deje que se seque la piel.

- **No toque ni sople el lugar de inyección limpio antes de la inyección.**



Figura H

Continúe con el **paso 9** →

**Inyección de ENTIVIO**

**Paso 9. Retire la tapa morada y deséchela**

Cuando esté listo para inyectar, tire del capuchón morado y tírelo inmediatamente en el recipiente para objetos cortopunzantes (consulte la **Figura I**).

- La aguja está dentro del protector amarillo de la aguja (bajo el capuchón morado).
- **No coloque ni presione el pulgar, los dedos ni la mano sobre el protector amarillo de la aguja.**
- **No vuelva a poner el capuchón morado.** Esto podría iniciar accidentalmente la inyección.

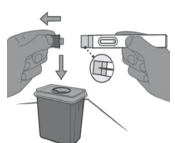


Figura I

### Paso 10. Coloque la pluma precargada en el lugar de inyección

- Sujete la pluma precargada para que pueda ver la ventana de visualización.
- Coloque el extremo amarillo de la pluma precargada sobre la piel a 90 grados con respecto al lugar de inyección (consulte la **Figura J**).
- La aguja está dentro del protector amarillo de la aguja.
- **No empuje la pluma precargada hasta que esté listo para inyectar.**

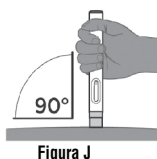


Figura J

### Paso 11. Empezar a inyectar ENTYVIO

Empuje la pluma precargada hacia abajo y manténgala pulsada durante al menos 10 segundos (consulte la **Figura K**).

- Es posible que oiga un primer clic cuando comience la inyección.
- Es posible que oiga un segundo clic. Este no es el final de la inyección.
- **Continúe sujetando la pluma precargada** con presión constante y observe cómo la ventana se vuelve morada.

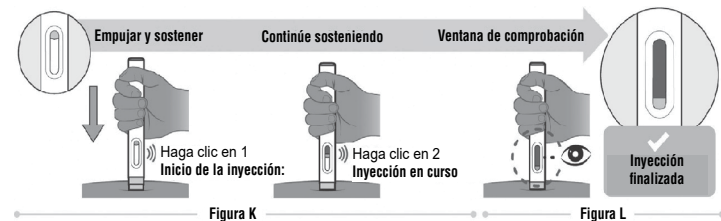


Figura K

Figura L

### Paso 12. Completar la inyección de ENTYVIO

Siga sujetando la pluma precargada con presión constante hasta que **la ventana de visualización se haya llenado de morado para asegurarse de que ha recibido la dosis completa** (consulte la **Figura L**).

- Verá una pequeña cantidad de gris en la ventana de visualización. Esto es normal.
- Si la ventana de visualización no se ha llenado de morado, es posible que no haya recibido su dosis completa. Llame a su farmacia o proveedor de atención médica.

### Paso 13. Levante la pluma precargada de la piel

Levante la pluma precargada del lugar de inyección (consulte la **Figura M**). El protector amarillo de la aguja se caerá y se bloqueará sobre la aguja.

- Cuando retire la pluma precargada, si la ventana no se ha vuelto morada o parece que el medicamento sigue saliendo de la pluma precargada, esto significa que no ha recibido una dosis completa. Llame a su farmacia o proveedor de atención médica de inmediato.
- Es posible que vea una pequeña cantidad de sangre en el lugar de inyección. Si lo hace, presione la piel con una bola de algodón o gasa.

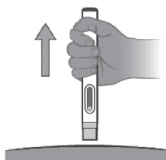


Figura M

### Paso 14. Deseche (deshágase de) la pluma precargada.

Deseche (deshágase de) la pluma precargada usada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de su uso (consulte la **Figura N**).

**No recicle ni deseche la pluma precargada en la basura doméstica.**

- Deseche los suministros restantes en el recipiente para desechar objetos punzantes o la basura doméstica.
- Si no tiene un recipiente para el desecho de objetos punzocortantes autorizado por la FDA, puede usar un contenedor de uso doméstico que:
  - esté hecho de plástico resistente,
  - pueda cerrarse con una tapa que se ajuste bien y que sea resistente a los pinchazos, y que no permita que salgan los elementos punzocortantes,
  - esté en posición vertical y sea estable durante el uso,
  - sea resistente a las pérdidas, y
  - esté correctamente rotulado para advertir sobre el desecho peligroso que se encuentra dentro del contenedor.
- Cuando su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes esté casi lleno, tendrá que seguir las pautas de su comunidad en lo que se refiere a la manera correcta de descartar el recipiente para desecho de objetos punzocortantes. Es posible que existan leyes estatales o locales referidas a la forma en que deben desecharse agujas y jeringas.
- Si desea más información sobre el desecho seguro de objetos punzocortantes e información específica sobre objetos punzocortantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safe> [www.ENTYVIO.com](http://www.ENTYVIO.com)

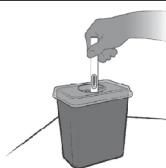


Figura N

Si tiene alguna pregunta o duda sobre la PLUMA DE ENTYVIO, llame a su proveedor de atención médica. También puede llamar al 877-825-3327 o visitar [www.ENTYVIO.com](http://www.ENTYVIO.com) para obtener más información.

Fabricado por: **Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.**, Lexington, MA 02421

## INSTRUCCIONES DE USO DE ENTYVIO®

(en-ti-vio)  
(vedolizumab)

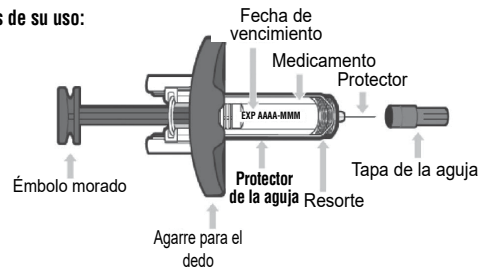
inyección, para uso subcutáneo

Jeringa precargada de dosis única

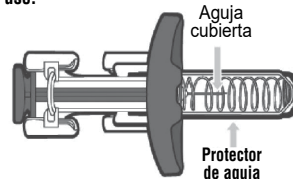
Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar ENTYVIO.

### Su jeringa precargada de dosis única de ENTYVIO

Antes de su uso:



Después del uso:



### Información importante que debe conocer antes de inyectar ENTYVIO:

- Lea y siga estas instrucciones de uso antes de inyectar ENTYVIO.
- Su proveedor de atención médica debe mostrarle cómo usar la jeringa precargada ENTYVIO antes de usarla por primera vez.
- **ENTYVIO jeringa precargada es solo para usar como inyección subcutánea** (Inyectar directamente en la capa grasa debajo de la piel).
- **No agite la jeringa precargada.**
- **No retire el capuchón de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para la inyección.**
- **No utilice la jeringa precargada si se cae o daña.**
- Cada jeringa precargada tiene un protector de aguja. Cubrirá automáticamente la aguja una vez finalizada la inyección para reducir el riesgo de pinchazos accidentales con la aguja.

### Almacenamiento de ENTYVIO

- Almacene la jeringa precargada en la nevera a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).
- La jeringa precargada se puede dejar en el envase original a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 7 días (por ejemplo, cuando viaje). **No** utilice la jeringa precargada si la ha sacado de la nevera durante más de 7 días.
- **No congele la jeringa precargada.**
- **No deje la jeringa precargada expuesta a la luz solar directa.**
- Deseche la jeringa precargada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la FDA si se ha dejado fuera de la nevera durante más de 7 días, congelada o expuesta a la luz solar directa. Consulte el **paso 14** para obtener instrucciones sobre cómo desechar (deshacerse de) la jeringa precargada.
- **Siempre mantenga las jeringas precargadas de ENTYVIO, el recipiente para desechar objetos punzocortantes y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Preparación de los suministros

#### Paso 1. Saque la caja de jeringas precargadas de ENTYVIO de la nevera.

Saque 1 caja de la jeringa precargada de la nevera y compruebe la fecha de vencimiento de la caja (consulte la **Figura A**).

- **No utilice la jeringa precargada si alguno de los sellos de la caja está roto.**
- **No use la jeringa precargada si la fecha de vencimiento ha pasado.**

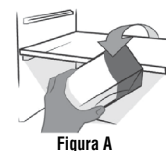


Figura A

### Paso 2. Espere 30 minutos

Espere 30 minutos y deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (consulte la **Figura B**).

- **No** caliente la jeringa precargada de ningún otro modo.
- **No** deje la jeringa precargada expuesta a la luz solar directa.
- **No** saque la jeringa precargada de su bandeja hasta que esté listo para inyectar.



Figura B

### Paso 3. Reúna los suministros

Busque una superficie limpia y plana como una mesa. Reúna los suministros que no estén en la caja de jeringas precargadas (consulte la **Figura C**).

- Almohadilla con alcohol
- Bola de algodón o gasa
- Recipiente para objetos punzantes (consulte el **paso 14** “Deseche (deshágase de) la jeringa precargada”)

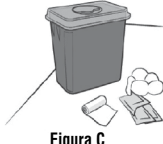


Figura C

### Preparación para la inyección de ENTIVIO

#### Paso 4. Lávese las manos

Lávese las manos con agua limpia y jabón (consulte la **Figura D**).



Figura D

#### Paso 5. Retire la jeringa precargada de la bandeja

Retire el papel de la bandeja y levante la jeringa precargada en línea recta (consulte la **Figura E**).

- **No** lo levante del émbolo morado.
- **No** agite la jeringa precargada.
- **No** retire el capuchón morado de la jeringa precargada hasta el **paso 9**.

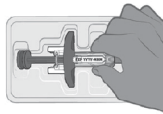


Figura E

#### Paso 6. Inspeccione la jeringa precargada

Compruebe la fecha de vencimiento (EXP) impresa en la jeringa precargada y el medicamento en la jeringa precargada (consulte la **Figura F**). El medicamento debe ser de incoloro a ligeramente amarillo. Es normal ver burbujas de aire. Inspeccione la jeringa precargada para detectar cualquier daño.

- **No** use la jeringa precargada si la fecha de vencimiento ha pasado.
- **No** utilice la jeringa precargada si el medicamento está turbio o tiene partículas flotando dentro.
- **No** utilice la jeringa precargada si alguna de sus partes está dañada.
- **No** intente eliminar las burbujas de aire de la jeringa precargada.

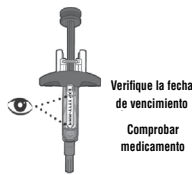


Figura F

#### Paso 7. Elija el lugar de inyección.

Elija un lugar de inyección en la piel desnuda de una de las siguientes (consulte la **Figura G**):

- parte delantera de los muslos
- zona del estómago (evite la zona de 2 cm alrededor del ombligo)

**Solo para cuidadores:** también se puede utilizar la parte posterior de la parte superior de los brazos.

- **No** se inyecte en el mismo lugar que utilizó para la última inyección.
- **No** se inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o piel sensible, dura, enrojecida o dañada.

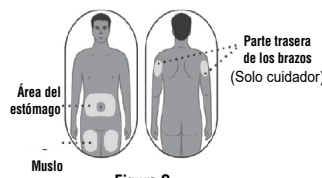


Figura G

#### Paso 8. Limpie el lugar de inyección

Limpie el lugar de inyección con un paño impregnado en alcohol (consulte la **Figura H**).

Deje que se seque la piel.

- **No** toque ni sople el lugar de inyección limpio antes de la inyección.



Figura H

Continúe con el **paso 9** →

### Inyección de ENTIVIO

#### Paso 9. Retire el capuchón de la aguja y deséchelo

Cuando esté listo para inyectar, tire del capuchón de la aguja y deséchelo de inmediato en el recipiente para objetos cortopunzantes (consulte la **Figura I**). Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Esto es normal.

- **No** toque ni tire del émbolo morado.
- **No** toque la aguja ni vuelva a taparla.
- **No** utilice una jeringa precargada con una aguja doblada o rota.

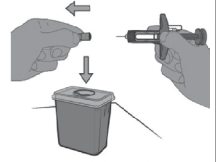


Figura I

#### Paso 10. Pellizque la piel

Con el capuchón de la aguja quitado, sujete la jeringa precargada con una mano y pellizque la piel alrededor del lugar de inyección con la otra (consulte la **Figura J**).

- Sostenga el pellizco hasta que se haya completado la inyección.



Figura J

#### Paso 11. Inserte la jeringa precargada en un ángulo de 45 grados.

Inserte la aguja en un ángulo de unos 45 grados hasta el fondo de la piel pellizcada (consulte la **Figura K**).

- Evite tocar el émbolo hasta que se introduzca la aguja.

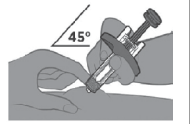


Figura K

#### Paso 12. Presione el émbolo hacia abajo

Empuje el émbolo hasta el fondo hasta que se haya inyectado todo el medicamento (consulte la **Figura L**).

- **Mantenga la presión sobre el émbolo** y saque la aguja de la piel.
- Si no puede comenzar o no puede completar la inyección empujando el émbolo hasta el fondo, es posible que no haya recibido la dosis completa. Llame a su farmacia o proveedor de atención médica.



Figura L

#### Paso 13. Retire el pulgar del émbolo

Retire el pulgar del émbolo para que el protector de la aguja cubra la aguja (consulte la **Figura M**).

- Es posible que vea una pequeña cantidad de sangre en el lugar de inyección. Si lo hace, presione la piel con una bola de algodón o gasa.



Figura M

#### Paso 14. Deseche (deshágase de) la jeringa precargada

Deseche (deshágase de) la jeringa precargada usada en un recipiente para objetos punzocortantes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) inmediatamente después de su uso (consulte la **Figura N**). **No** recicle ni deseche la jeringa precargada en la basura doméstica.

- Deseche los suministros restantes en el recipiente para desechar objetos punzantes o la basura doméstica.
- Si no tiene un recipiente para el desecho de objetos punzocortantes autorizado por la FDA, puede usar un contenedor de uso doméstico que:
  - esté hecho de plástico resistente,
  - pueda cerrarse con una tapa que se ajuste bien y que sea resistente a los pinchazos, y que no permita que salgan los elementos punzocortantes,
  - esté en posición vertical y sea estable durante el uso,
  - sea resistente a las pérdidas, y
  - esté correctamente rotulado para advertir sobre el desecho peligroso que se encuentra dentro del contenedor.
- Cuando su contenedor para el desecho de objetos punzocortantes esté casi lleno, tendrá que seguir las pautas de su comunidad en lo que se refiere a la manera correcta de descartar el recipiente para desecho de objetos punzocortantes. Es posible que existan leyes estatales o locales referidas a la forma en que deben desecharse agujas y jeringas.
- Si desea más información sobre el desecho seguro de objetos punzocortantes e información específica sobre objetos punzocortantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA: <http://www.fda.gov/safesharpsdisposal>.



Figura N

Si tiene alguna pregunta o duda sobre ENTIVIO jeringa precargada, llame a su proveedor de atención médica. También puede llamar al 877-825-3327 o visitar [www.ENTIVIO.com](http://www.ENTIVIO.com) para obtener más información.

Fabricado por:  
**Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.**  
Lexington, MA 02421