



El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que, mediante su unión a la integrina $\alpha 4\beta 7$ expresada en linfocitos T, impide el acoplamiento de estos a las moléculas de adhesión *mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1* (MAdCAM-1) expresadas en las células endoteliales del intestino delgado y colon.

USO CLÍNICO

- El uso de vedolizumab en niños de 0 a 17 años aún no está autorizado. Actualmente, podría solicitarse su uso fuera de indicación (**E: off-label**) para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EII-p) con falta de respuesta, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamientos previos incluyendo anti-TNF.
- La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con vedolizumab en población pediátrica con CU y EC.
- En adultos, vedolizumab está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) activas, de moderadas a graves, en pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La posología para la EC y CU pediátricas se ha extrapolado de las pautas para pacientes adultos, y según las referencias de la bibliografía disponible en Pediatría:

- **Pacientes de ≥ 40 kg:**
 - Dosis de inducción: 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 (perfusión intravenosa).
 - Dosis de mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas (perfusión intravenosa).
- **Pacientes de < 40 kg:**
 - Dosis de inducción: 6 mg/kg hasta un máximo de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 (perfusión intravenosa).
 - Dosis de mantenimiento: 6 mg/kg hasta un máximo de 300 mg cada 8 semanas (perfusión intravenosa).

En los estudios con pacientes adultos, se establece que debe suspenderse el tratamiento si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 14. En pacientes con adecuada respuesta se continuaría el tratamiento cada 8 semanas a partir de dicha semana.

En los pacientes que precisen intensificación, puede considerarse acortar el intervalo entre infusiones de 8 a 4 semanas. Esta pauta se ha reportado en las escasas series pediátricas disponibles sin empeorar el perfil de seguridad y permitiendo mejorar la respuesta.

Insuficiencia renal y hepática:

No se ha estudiado en población pediátrica ni en adultos con estas patologías, por lo que no pueden

hacerse recomendaciones posológicas.

Preparación:

- Reconstituir el vial de vedolizumab de 300 mg (5 ml), añadiéndolo a 250 ml de solución de cloruro de sodio (0,9%) para inyección intravenosa.
- No se deben añadir otros medicamentos a la solución o al equipo para perfusión intravenosa.
- Se recomienda que la perfusión intravenosa se comience lo antes posible una vez reconstituida.

Administración:

- Se administra como perfusión IV durante 30 minutos.
- Se debe monitorizar a los pacientes durante y al menos 2 hora después de la perfusión en las dos primeras perfusiones debido a la posibilidad de aparición de estas reacciones agudas. En todas las dosis posteriores se debe monitorizar 1 hora después de haber finalizado la perfusión.
- Si se produce una reacción relacionada con la perfusión (RRP) de leve a moderada, puede interrumpirse la perfusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRP de leve a moderada, se debe continuar con la perfusión.
- Los médicos deben considerar el pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona o paracetamol) antes de la siguiente perfusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRP de leve a moderada por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.
- Debe estar disponible un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Si se produce RRP grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente.

Sobredosis:

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

PRECAUCIONES

En pacientes con supresión de la médula ósea, puede provocar leucopenia y trombocitopenia grave.

EFFECTOS SECUNDARIOS**Resumen del perfil de seguridad:**

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

pirexia, fatiga, tos y artralgia.

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

Infecciones:

El vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Sin embargo, debe considerarse el potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas hasta que dicha infección esté controlada. Además, deben valorarse la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe vigilar atentamente en los pacientes la aparición de infecciones antes, durante y después del tratamiento. Vedolizumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa.

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

En los estudios controlados con vedolizumab intravenoso GEMINI 1 y 2, la tasa de infecciones fue de 0,85 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes continuaron con vedolizumab una vez desaparecida la infección. La tasa de infecciones graves fue de 0,07 por paciente-año en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por paciente-año en los pacientes tratados con placebo. Con el tiempo, no se produjo un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

En general, en las series publicadas con pacientes pediátricos, no se han comunicado infecciones graves. En la serie de Conrad *et al.* se reportaron cuadros de infecciones del tracto respiratorio superior (24%), sinusitis (10%), infecciones cutáneas (10%) y nasofaringitis (5%). Ninguna de ellas requirió ingreso ni interrupción del tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Aunque no se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos tratados con vedolizumab, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con EII. Se debe controlar la

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

En las series pediátricas disponibles hasta la fecha, no se han reportado casos de LMP.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

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

No se ha reportado la aparición de estos cuadros en pacientes pediátricos tratados con vedolizumab.

Otras reacciones adversas descritas en las series pediátricas:

- En la serie de Scheider *et al.* ($n = 12$), un paciente sufrió una reacción alérgica tras la segunda dosis de vedolizumab.
- En la serie de Conrad *et al.* ($n = 21$), hasta un 24% de los pacientes refirieron náuseas, vómitos, cefalea, mareo o fatiga; dos pacientes presentaron eritema nodoso, y un paciente presentó enfermedad perianal. Se registraron 7 reacciones adversas que precisaron hospitalización no relacionadas con progresión o brote de la enfermedad de base: cuatro pacientes ingresaron por vómitos/deshidratación, un paciente con daño renal agudo recurrente desarrolló nefrolitiasis obstructiva y pionefrosis durante el seguimiento, fue tratado y pudo continuar con vedolizumab. Un paciente presentó un síndrome artritis-dermatosis asociada al intestino y otro síndrome sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO), ambos mejoraron tras tratamiento corticoideo.
- En la serie de Ledder *et al.* ($n = 64$), se registraron tres reacciones adversas leves: un paciente con cuadro de otitis externa y edema periorbitario tras las primeras dos infusiones, que se resolvió espontáneamente; un paciente con disnea durante la cuarta infusión que mejoró con antihistamínicos y disminución del ritmo de infusión; y un paciente con prurito intratable que implicó la interrupción del tratamiento.
- En la serie de Singh *et al.* ($n = 52$), no se registraron reacciones adversas relevantes.

Vacunas:

- Se recomienda que todos los pacientes hayan recibido todas las vacunas incluidas en los calendarios de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab. Los pacientes en tratamiento con vedolizumab pueden continuar recibiendo vacunas con microorganismos inactivados.
- La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección según la práctica clínica habitual.
- La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar solo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- El vedolizumab se ha estudiado en pacientes adultos que padecen CU y EC y que reciben, de forma concomitante, corticosteroides, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) y aminosalicilatos. Los análisis sugieren que la administración conjunta de tales agentes no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de vedolizumab.
- No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab o rituximab. De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.
- No se ha estudiado el efecto de vedolizumab sobre la farmacocinética de otros medicamentos.
- Inmunogenicidad: Los anticuerpos contra vedolizumab pueden desarrollarse durante el tratamiento, la mayoría de los cuales son neutralizantes. La formación de anticuerpos antivedolizumab está asociada con el aclaramiento aumentado del fármaco y con índices de remisión clínica inferiores.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): L-histidina, monohidrocloreto de L-histidina, hidrocloreto de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80.

Estabilidad: conservar en nevera (2-8 °C).

Cuando la reconstitución y dilución se realizan en condiciones asépticas, la solución para perfusión puede utilizarse dentro de las 24 horas si se conserva a 2-8 °C.

Presentaciones comerciales:

Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, *et al.* Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(10):2425-31.
- Domènech E, Gisbert JP. Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(10):677-86.
- Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2015;38(5):338-48.
- Hamel B, Wu M, Hamel EO, *et al.* Outcome of tacrolimus and vedolizumab after corticosteroid and anti-TNF failure in paediatric severe colitis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5(1):1-5.
- Ledder O, Assa A, Levine A, *et al.* Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD porto group of ESPGHAN. *J*

Crohn's Colitis. 2017;11(10):1230-7.

- Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. BMC Gastroenterol. 2018;18(140):1-7.
- Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(9):2121-6.
- The European Medicines Agency-EMA. [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf

Fecha de actualización: julio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).