

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir. Después de la reconstitución, cada vial contiene 5 mg/ml de solución de remdesivir.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 3 g de betadex sulfobutileter de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).
Polvo de color entre blanco, blanquecino y amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en:

- pacientes adultos y pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento)
- pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave

(ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Se debe controlar a los pacientes mientras reciben tratamiento con remdesivir (ver sección 4.4).

Se debe controlar a los pacientes que reciben tratamiento con remdesivir de forma ambulatoria según las prácticas médicas locales. Es posible utilizarlo en condiciones de reacciones de hipersensibilidad graves, como la anafilaxia.

Posología

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos

	Administrada mediante perfusión intravenosa		
	Adultos	Pacientes pediátricos (que pesen al menos 40 kg)	Pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad (que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg)
Día 1 (dosis única de carga)	200 mg	200 mg	5 mg/kg
A partir del día 2 (una vez al día)	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

Tabla 2: Duración del tratamiento

	Adultos	Pacientes pediátricos (que pesen al menos 40 kg)	Pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad (que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg)
Pacientes con neumonía que requieren oxígeno suplementario	Todos los días durante al menos 5 días y no más de 10 días.	Todos los días durante al menos 5 días y no más de 10 días.	Todos los días hasta un total de 10 días.
Pacientes que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave	Todos los días durante 3 días ; se debe iniciar el tratamiento lo antes posible después de diagnosticar la COVID-19 y en un plazo de 7 días después del inicio de los síntomas.	Todos los días durante 3 días ; se debe iniciar el tratamiento lo antes posible después de diagnosticar la COVID-19 y en un plazo de 7 días después del inicio de los síntomas.	No procede.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los que están en diálisis. Sin embargo, los datos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia renal terminal (IRT) son limitados (ver sección 4.4) y se basan en una duración del tratamiento de 5 días. El momento de la administración de remdesivir es independiente de la diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B y C de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No obstante, los datos de seguridad en pacientes con insuficiencia hepática grave son limitados y se basan exclusivamente en la administración de una única dosis de 100 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 4 semanas de edad y que pesen menos de 3 kg. No se dispone de datos.

Población inmunodeprimida

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en pacientes inmunodeprimidos. Solo se dispone de datos limitados (ver sección 4.4).

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su reconstitución y dilución posterior.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

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

Tabla 3: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido en pacientes adultos y pediátricos que pesen al menos 40 kg

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min

Tabla 4: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión ^a
100 ml	30 min	3,33 ml/min
	60 min	1,67 ml/min
	120 min	0,83 ml/min
50 ml	30 min	1,67 ml/min
	60 min	0,83 ml/min
	120 min	0,42 ml/min
25 ml	30 min	0,83 ml/min
	60 min	0,42 ml/min
	120 min	0,21 ml/min

a La velocidad de perfusión se puede ajustar en función del volumen total que se vaya a perfundir.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas y las relacionadas con la perfusión

Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Cuando sea clínicamente adecuado, vigilar a los pacientes

para detectar reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de remdesivir. Después de la administración se debe controlar a los pacientes que reciben tratamiento con remdesivir de forma ambulatoria según las prácticas médicas locales. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Insuficiencia renal

Cuando sea clínicamente adecuado, se debe determinar la TFGe en los pacientes antes de empezar a tomar remdesivir y mientras lo reciban. Los datos de seguridad de los pacientes con insuficiencia renal grave e IRT notificados durante el estudio GS-US-540-5912 fueron comparables al perfil de seguridad conocido de remdesivir. Sin embargo, los datos de seguridad en esta población de pacientes son limitados. Por lo tanto, teniendo en cuenta la exposición significativamente mayor del metabolito GS-441524, a los pacientes con insuficiencia renal grave e IRT se les debe efectuar un seguimiento estrecho para detectar acontecimientos adversos durante el tratamiento con remdesivir (ver sección 5.2).

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con cloroquina o hidroxicloroquina

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina en base a los datos *in vitro* que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir (ver las secciones 4.5 y 5.1)

Pacientes inmunodeprimidos

No está claro si la duración del tratamiento de tres días es suficiente para eliminar el virus en los pacientes inmunodeprimidos, en los que se produce una diseminación viral prolongada. Existe un posible riesgo de desarrollo de resistencia. Solo se dispone de datos limitados.

Excipientes

Este medicamento contiene 212 mg de sodio por cada 100 mg de dosis, equivalente al 10,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Debido al antagonismo observado *in vitro*, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

In vitro, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, la enzima metabolizadora de fármacos CYP3A4 y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P). GS-704277 (un metabolito de remdesivir) es un sustrato para OATP1B1 y OATP1B3.

Se llevó a cabo un estudio de interacción farmacológica con remdesivir. La Tabla 5 resume los efectos farmacocinéticos de los fármacos estudiados sobre remdesivir y los metabolitos GS-704277 y GS-441524.

Tabla 5: Efecto de otros fármacos sobre remdesivir y los metabolitos GS-704277 y GS-441524

Fármaco administrado de forma concomitante Dosis (mg)	Interacción Cambio de la media geométrica (%)	Recomendación con respecto a la administración concomitante
Ciclosporina dosis única de 400 mg	remdesivir: C_{max} ↑49 % AUC_{inf} ↑89 % GS-704277: C_{max} ↑151 % AUC_{inf} ↑197 % GS-441524: C_{max} ↑17 % AUC_{inf} ↔ No se prevén interacciones con la administración concomitante de remdesivir con inhibidores de OATP1B1/1B3 y/o de la gp-P.	No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir cuando se administra de forma concomitante con inhibidores de OATP1B1 y OATP1B3.
Carbamacepina 300 mg dos veces al día	remdesivir: C_{max} ↓13 % AUC_{inf} ↓8 % GS-704277: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↔ GS-441524: C_{max} ↔ AUC_{inf} ↓17 % No se prevén interacciones con la administración concomitante de remdesivir con inductores potentes del CYP3A4 o inhibidores potentes del CYP3A4.	No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir cuando se administra de forma concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y/o de la gp-P.

NOTA: estudio de interacción realizado en voluntarios sanos.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 y OATP1B3. Hasta que se disponga de los datos clínicos correspondientes, se debe considerar con precaución la administración concomitante de sustratos sensibles de estas enzimas y/o transportadores. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A *in vitro*. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

La dexametasona es un sustrato de CYP3A4 y, aunque remdesivir inhibe CYP3A4, debido a la rápida eliminación de remdesivir después de la administración IV, es poco probable que remdesivir tenga un efecto significativo sobre la exposición a dexametasona.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas (datos en menos de 300 embarazos). La mayoría de las exposiciones se produjeron en el segundo, tercer o en un trimestre desconocido y los datos disponibles no indican ningún riesgo.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción en exposiciones al metabolito principal de remdesivir que fueron similares a las exposiciones terapéuticas en seres humanos (ver sección 5.3).

Debido a la experiencia muy limitada, remdesivir no se debe utilizar durante el primer trimestre del embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con este. Se puede considerar su uso en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Se debe considerar el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento en mujeres en edad fértil.

Lactancia

Remdesivir y su metabolito principal se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas tras la administración intravenosa. No se espera efecto clínico en el lactante debido a la baja transferencia a la leche materna y a la escasa biodisponibilidad oral.

Dado que la experiencia clínica es limitada, la decisión sobre la lactancia durante el tratamiento se debe tomar tras una evaluación individual minuciosa del beneficio-riesgo.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de remdesivir en la fertilidad. En ratas macho, no se observó ningún efecto sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con remdesivir. En ratas hembra, sin embargo, se observó un deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia en los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de remdesivir sobre estas capacidades se prevé que sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en la Tabla 6 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 6: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
Frecuencia no conocida	reacción anafiláctica, shock anafilático
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuencia no conocida	bradicardia sinusal*
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	náuseas
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes	tiempo de protrombina prolongado
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

* Notificada durante la poscomercialización, generalmente se normaliza dentro de los 4 días posteriores a la última administración de remdesivir sin ninguna intervención adicional

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de 1,25 a 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (10 %) o de 2,5 a 5 veces el LSN (4 %). En estudios clínicos en pacientes con COVID-19, la incidencia de transaminasas elevadas fue similar en los pacientes tratados con remdesivir en comparación con los tratados con un placebo o con el tratamiento de referencia.

Tiempo de protrombina prolongado

En un estudio clínico (ACTT-1 del NIAID) de pacientes con COVID-19, la incidencia del tiempo de protrombina prolongado o INR (predominantemente menos de 2 veces el LSN) fue mayor en los sujetos que recibieron remdesivir en comparación con el placebo, sin que se observaran diferencias en la incidencia de episodios hemorrágicos entre los dos grupos. En el estudio GS-US-540-9012, la incidencia de aumento del tiempo de protrombina o INR fue similar en pacientes tratados con remdesivir en comparación con el placebo.

Pacientes con insuficiencia renal

En el estudio GS-US-540-5912, 163 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmada y lesión renal aguda, enfermedad renal crónica o IRT en hemodiálisis recibieron remdesivir durante un máximo de 5 días (ver las secciones 4.4 y 5.2). Los datos de seguridad de estos pacientes fueron comparables al perfil de seguridad conocido de remdesivir. En este mismo estudio, la incidencia de aumento del tiempo de protrombina o INR fue mayor en los pacientes tratados con remdesivir en comparación con el placebo, sin que se observaran diferencias en la incidencia de episodios hemorrágicos entre los dos grupos (ver sección 5.1).

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad de remdesivir en niños de 4 semanas de edad y mayores y que pesen al menos 3 kg con COVID-19 se basa en los datos de un ensayo clínico abierto en fase II/III (estudio GS-US-540-5823) que incluyó a 53 pacientes que recibieron tratamiento con remdesivir (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos de remdesivir en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

El tratamiento de la sobredosis con remdesivir debe consistir en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. No existe ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con remdesivir.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antiviral de acción directa, código ATC: J05AB16

Mecanismo de acción

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral. Como mecanismo adicional, remdesivir trifosfato también puede inhibir la síntesis del ARN viral después de su incorporación al molde de ARN viral como resultado de la lectura completa de la polimerasa viral que puede ocurrir en presencia de concentraciones de nucleótidos más altas. Cuando el nucleótido de remdesivir está presente en el molde de ARN viral, la eficiencia de incorporación del nucleótido natural complementario se ve comprometida, inhibiendo así la síntesis del ARN viral.

Actividad antiviral

Remdesivir mostró actividad *in vitro* frente a un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas a una concentración efectiva del 50 % (CE₅₀) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. Remdesivir inhibió la replicación del SARS-CoV-2 en las líneas celulares epiteliales pulmonares humanas continuas Calu-3 y A549-hACE2 con valores de EC₅₀ de 280 nM después de 72 horas de tratamiento y 115 nM después de 48 horas de tratamiento, respectivamente. Los valores de EC₅₀ de remdesivir frente al SARS-CoV-2 en células Vero fueron 137 nM a las 24 horas y 750 nM a las 48 horas después del tratamiento.

La actividad antiviral de remdesivir fue antagonizada por el fosfato de cloroquina de forma dependiente de la dosis cuando los dos fármacos se incubaron de forma conjunta a concentraciones clínicamente relevantes en células HEp-2 infectadas con el virus sincitial respiratorio (VSR). Se observaron valores más altos de EC₅₀ de remdesivir con concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina. Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células A549-hACE2, HEp-2 y epiteliales bronquiales humanas normales.

Según las pruebas *in vitro*, remdesivir mantuvo una actividad antiviral similar (valores del número de veces del cambio de la EC₅₀ por debajo del umbral del cambio en la susceptibilidad *in vitro* de 2,8 veces) frente a aislados clínicos de variantes del SARS-CoV-2 en comparación con un aislado de un linaje anterior de SARS-CoV-2 (linaje A), que incluye las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Épsilon (B.1.429), Zeta (P.2), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) y Ómicron (incluidas B.1.1.529/ BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.2.75, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.1, CH.1.1, EG.1.2, EG.5.1, FL.22, XBB, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2 y XBF). En el caso de estas variantes, los valores del número de veces del cambio de la EC₅₀ oscilaron entre 0,2 y 2,3 en comparación con un aislado de un linaje anterior de SARS-CoV-2 (linaje A). Utilizando el sistema de replicón de SARS-CoV-2, remdesivir mantuvo una actividad antiviral similar (valores del número de veces del cambio de la EC₅₀ por debajo del umbral del cambio en la susceptibilidad *in vitro* de 2,5 veces) frente a las subvariantes BA.2.86 y XBB.1.9.2 de Ómicron en comparación con el replicón de referencia de tipo natural (linaje B).

Resistencia

En cultivo celular

Se han seleccionado en cultivo celular aislados del SARS-CoV-2 con sensibilidad reducida a remdesivir. En una selección con GS-441524, el nucleósido original de remdesivir, surgieron grupos de virus que expresaban combinaciones de sustituciones de aminoácidos en V166A, N198S, S759A, V792I, C799F y C799R en la ARN polimerasa viral dependiente de ARN, confiriendo una CE₅₀ de 2,7 hasta 10,4 veces de cambio. Cuando se introdujo individualmente en un virus recombinante de tipo natural mediante mutagénesis dirigida al sitio, se observó una sensibilidad reducida a remdesivir de 1,7 a 3,5 veces. En una segunda selección con remdesivir utilizando un aislado de SARS-CoV-2 que contenía la sustitución de P323L en la polimerasa viral, surgió una sustitución de un solo aminoácido en V166L. Los virus recombinantes con sustituciones en P323L solo o en P323L + V166L en combinación mostraron cambios de 1,3 y 1,5 veces en la sensibilidad a remdesivir, respectivamente.

El perfil de resistencia del cultivo celular de remdesivir utilizando el virus de la hepatitis murina CoV de roedores identificó dos sustituciones (F476L y V553L) en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral en los residuos conservados en el CoV que confieren una sensibilidad reducida de 5,6 veces a remdesivir. La introducción de las sustituciones correspondientes (F480L y V557L) en el SARS-CoV dio como resultado una sensibilidad reducida 6 veces al remdesivir en cultivo celular y patogenicidad atenuada del SARS-CoV en un modelo de ratón. Cuando se introducen individualmente en un virus recombinante SARS-CoV-2, cada una de las sustituciones correspondientes en F480L y V557L confieren una sensibilidad 2 veces menor a remdesivir.

En ensayos clínicos

En el estudio NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), entre 61 pacientes con datos de secuenciación disponibles al inicio y posteriores al inicio, la tasa de sustituciones emergentes en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral fue similar en pacientes tratados con remdesivir en comparación con el placebo. En 2 pacientes tratados con remdesivir, se observaron sustituciones en la ARN polimerasa dependiente de ARN previamente identificadas en experimentos de selección de resistencia (V792I o C799F) y asociadas a un cambio bajo en la sensibilidad a remdesivir ($\leq 3,4$ veces). No se observaron otras sustituciones de la ARN polimerasa dependiente de ARN en pacientes tratados con remdesivir que se asociaran con resistencia a remdesivir.

En el estudio GS-US-540-5773, entre los 19 pacientes tratados con remdesivir que disponían de datos de secuenciación al inicio y posteriores al inicio, se observaron sustituciones en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral (nsp12) en 4 pacientes. Las sustituciones T76I, A526V, A554V y C697F no se asociaron a resistencia a remdesivir ($\leq 1,45$ veces el cambio en la susceptibilidad). No se pudo determinar el efecto de la sustitución de E665K en la susceptibilidad a remdesivir por falta de replicación.

En el estudio GS-US-540-9012, entre los 244 pacientes con datos de secuenciación disponibles al inicio y posteriores al inicio, la tasa de sustituciones emergentes en la ARN polimerasa dependiente de ARN viral fue similar en pacientes tratados con remdesivir en comparación con el placebo. En un paciente tratado con remdesivir, surgió una sustitución en la ARN polimerasa dependiente de ARN (A376V) y se asoció a una disminución de la susceptibilidad al remdesivir *in vitro* (12,6 veces). Ninguna otra sustitución en la ARN polimerasa dependiente del ARN u otras proteínas del complejo de replicación-transcripción observada en pacientes tratados con remdesivir se asoció con resistencia a remdesivir.

En el estudio GS-US-540-5912, entre 60 pacientes con datos de secuenciación disponibles al inicio y posteriores al inicio, aparecieron sustituciones en la ARN polimerasa dependiente del ARN viral en 8 pacientes tratados con remdesivir. En 4 pacientes tratados con remdesivir, aparecieron sustituciones en la ARN polimerasa dependiente del ARN (M794I, C799F o E136V) que se asociaron a una disminución de la susceptibilidad al remdesivir *in vitro* ($\leq 3,5$ veces). Ninguna otra sustitución en la ARN polimerasa dependiente del ARN detectada en pacientes tratados con remdesivir se asoció a resistencia a remdesivir.

En el estudio GS-US-540-5823, entre los pacientes con datos de secuenciación disponibles al inicio y posteriores al inicio, se observaron sustituciones en la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (A656P y G670V) en uno de los 23 pacientes tratados con remdesivir. Las sustituciones observadas no se han asociado con resistencia a remdesivir.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en pacientes con COVID-19

Estudio ACTT-1 del NIAID (CO-US-540-5776)

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta 9 días (por un total de hasta 10 días de tratamiento administrado por vía intravenosa) en pacientes adultos

hospitalizados con COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias bajas. En el ensayo participaron 1.062 pacientes hospitalizados: 159 pacientes (15 %) con enfermedad leve/moderada (15 % en ambos grupos de tratamiento) y 903 pacientes (85 %) con enfermedad grave (85 % en ambos grupos de tratamiento). La enfermedad leve/moderada se definió como $SpO_2 >94\%$ y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin requerir oxígeno suplementario; la enfermedad grave se definió como $SpO_2 \leq 94\%$ en el aire ambiente, frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones/min y necesidad de oxígeno o ventilación mecánica. Un total de 285 pacientes (26,8 %) ($n = 131$ recibieron remdesivir) recibieron ventilación mecánica/oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, estratificados en función de la gravedad de la enfermedad en el momento de la inclusión, para recibir remdesivir ($n = 541$) o placebo ($n = 521$), más el tratamiento estándar.

La media de edad al inicio fue de 59 años y el 36 % de los pacientes tenían 65 años o más. El 64 % eran hombres, el 53 % eran blancos, el 21 % eran negros y el 13 % eran asiáticos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (51 %), obesidad (45 %) y diabetes mellitus de tipo 2 (31 %); la distribución de las comorbilidades fue similar entre los dos grupos de tratamiento.

Aproximadamente el 38,4 % (208/541) de los pacientes recibieron un tratamiento de 10 días con remdesivir.

La variable primaria clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 29 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua. La mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 10 días en el grupo de remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,29; (IC del 95 %: 1,12 a 1,49), $p < 0,001$].

No se observaron diferencias en el tiempo de recuperación en el estrato de pacientes con enfermedad leve-moderada en el momento de la inclusión ($n = 159$). La mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 5 días en el grupo de remdesivir y de 7 días en el grupo de placebo (índice de tasa de recuperación 1,10; [IC del 95 %: 0,8 a 1,53]); las posibilidades de mejoría en la escala ordinal en el grupo de remdesivir en el día 15 en comparación con el grupo de placebo fueron las siguientes: cociente de posibilidades (odds ratio), 1,2; [IC del 95 %: 0,7 a 2,2, $p = 0,562$].

Entre los pacientes con enfermedad grave en el momento de la inclusión ($n = 903$), la mediana del tiempo de recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir en comparación con 19 días en el grupo de placebo (índice de tasa de recuperación, 1,34; [IC del 95 %: 1,14 a 1,58]; $p < 0,001$); las posibilidades de mejoría en la escala ordinal en el grupo de remdesivir en el día 15 en comparación con el grupo de placebo fueron las siguientes: cociente de posibilidades (odds ratio), 1,6; [IC del 95 %: 1,3 a 2,0].

En general, las posibilidades de mejoría en la escala ordinal fueron mayores en el grupo de remdesivir en el día 15 en comparación con el grupo de placebo (cociente de posibilidades (odds ratio), 1,6; [IC del 95 %: 1,3 a 1,9], $p < 0,001$).

La mortalidad a los 29 días en la población general fue del 11,6 % en el grupo de remdesivir en comparación con el 15,4 % en el grupo de placebo (razón de riesgo (hazard ratio): 0,73; [IC del 95 %: 0,52 a 1,03]; $p = 0,07$). En la Tabla 7 se describe un análisis realizado a posteriori de la mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal.

Tabla 7: Resultados de mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal^a al inicio del estudio– Ensayo NIAID ACTT-1

	Puntuación ordinal al inicio del estudio			
	5		6	
	Requerían oxígeno de bajo flujo		Requerían oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva	
	Remdesivir (N = 232)	Placebo (N = 203)	Remdesivir (N = 95)	Placebo (N = 98)
Mortalidad a los 29 días	4,1	12,8	21,8	20,6
Razón de riesgo (Hazard ratio)^b (IC del 95 %)	0,30 (0,14; 0,64)		1,02 (0,54; 1,91)	

a No en un análisis preespecificado.

b Las razones de riesgo (hazard ratios) para los subgrupos de puntuación ordinal al inicio del estudio proceden de modelos de riesgos proporcionales de Cox no estratificados.

Estudio GS-US-540-5773 en pacientes con COVID-19 grave

Un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio 5773) con pacientes de al menos 12 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada, saturación de oxígeno ≤ 94 % en el aire ambiente y pruebas radiológicas de neumonía comparó a 200 pacientes que recibieron remdesivir durante 5 días con 197 pacientes que recibieron remdesivir durante 10 días. Todos los pacientes recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg una vez al día en los días siguientes, más el tratamiento de referencia. La variable primaria fue el estado clínico en el día 14 evaluado en una escala ordinal de 7 puntos desde el alta hospitalaria hasta el aumento de los niveles de oxígeno y soporte ventilatorio hasta la muerte.

Las posibilidades de mejoría en el día 14 para los pacientes aleatorizados a un tratamiento de 10 días con remdesivir en comparación con los aleatorizados a un tratamiento de 5 días fue de 0,67 (odds ratio o cociente de posibilidades); [IC del 95 %: 0,46 a 0,98]. En este estudio se observaron desequilibrios estadísticamente significativos en el estado clínico inicial. Después de ajustar las diferencias entre los grupos al inicio del estudio, las posibilidades de mejoría en el día 14 fueron de 0,75 (odds ratio o cociente de posibilidades); [IC del 95 %: 0,51 a 1,12]. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recuperación o las tasas de mortalidad en los grupos de 5 días y 10 días una vez realizado un ajuste de las diferencias entre los grupos al inicio del estudio. La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 12 % frente al 14 % en los grupos de tratamiento de 5 y 10 días, respectivamente.

Estudio GS-US-540-9012 en pacientes con COVID-19 confirmado que presentan un riesgo más alto de evolución de la enfermedad

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el tratamiento con remdesivir en un entorno ambulatorio en 562 pacientes, incluyendo 8 adolescentes (de 12 años de edad y mayores y que pesan al menos 40 kg), con COVID-19 confirmado y al menos un factor de riesgo de evolución de la enfermedad hasta requerir la hospitalización. Los factores de riesgo de evolución de la enfermedad incluyeron: edad ≥ 60 años, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, diabetes mellitus, obesidad, estado inmunodeprimido, enfermedad renal crónica leve o moderada, enfermedad hepática crónica, cáncer actual o enfermedad de células falciformes. Los pacientes vacunados fueron excluidos del estudio.

Los pacientes tratados con remdesivir recibieron 200 mg el día 1 y 100 mg una vez al día en los días posteriores durante un total de 3 días de tratamiento administrado por vía intravenosa. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1, estratificados en función de si residían o no en un centro de enfermería especializada (sí/no), la edad (< 60 frente a ≥ 60 años) y la región (EE. UU. frente a fuera de los EE. UU.) para recibir remdesivir (n = 279) o el placebo (n = 283), más el tratamiento de referencia.

Al inicio del estudio, la edad media era de 50 años (con un 30 % de los pacientes de 60 años de edad o mayores); un 52 % eran hombres, un 80 % blancos, un 8 % negros, un 2 % asiáticos y un 44 % hispanos o latinos; la mediana del índice de masa corporal fue de 30,7 kg/m². Las comorbilidades más

frecuentes fueron diabetes mellitus (62 %), obesidad (56 %) e hipertensión (48 %). La mediana de la duración (T1, T3) de los síntomas antes del tratamiento fue de 5 (3,6) días; la mediana de la carga viral fue de 6,3 log₁₀ copias/ml al inicio del estudio. Los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio del estudio estuvieron equilibrados en los grupos de tratamiento con remdesivir y el placebo. El análisis exploratorio *a posteriori* de las muestras opcionales de biomarcadores demostró que el 14,8 % de los pacientes fueron positivos en las pruebas serológicas al inicio del estudio y el 37,7 % fueron negativos en las pruebas serológicas (el 47,5 % no otorgó su consentimiento para la obtención opcional de biomarcadores).

La variable primaria fue la proporción de pacientes con hospitalización relacionada con COVID-19 (definida como al menos 24 horas de cuidados intensivos) o mortalidad por todas las causas a los 28 días. Se produjeron acontecimientos (hospitalización relacionada con COVID-19 o mortalidad por todas las causas a los 28 días) en 2 (0,7 %) pacientes tratados con remdesivir en comparación con 15 (5,3 %) pacientes aleatorizados simultáneamente para recibir el placebo, lo que demuestra una reducción del 87 % en la hospitalización relacionada con COVID-19 o la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo (razón de riesgo (*hazard ratio*): 0,134 [IC del 95 %: 0,031 a 0,586]; $p = 0,0076$). La reducción del riesgo absoluto fue del 4,6 % (IC del 95 %: 1,8 % a 7,5 %). No se observaron muertes el día 28. Seis de los 17 acontecimientos de hospitalización ocurrieron en participantes con un estado serológico inicial conocido (positivos en las pruebas serológicas: $n = 0$ en el grupo de remdesivir y $n = 2$ en el grupo de placebo; negativos en las pruebas serológicas: $n = 2$ en el grupo de remdesivir y $n = 2$ en el grupo de placebo). Once de los 17 acontecimientos de hospitalización ocurrieron en participantes con un estado serológico inicial desconocido en el grupo de placebo y ninguno en el grupo de remdesivir. No se puede sacar ninguna conclusión sobre la eficacia en los subgrupos estratificados por estado serológico debido al pequeño número de pacientes con estado serológico conocido y las bajas tasas generales de acontecimientos.

Estudio GS-US-540-5912 en pacientes con COVID-19 e insuficiencia renal

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio GS-US-540-5912) evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante 4 días (con un total de hasta 5 días de tratamiento administrado por vía intravenosa) en 243 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 confirmada e insuficiencia renal. El ensayo incluyó a 90 pacientes (37 %) con insuficiencia renal aguda (IRA) (definida como un aumento del 50 % de la creatinina sérica en un periodo de 48 horas que se mantuvo durante ≥ 6 horas a pesar del tratamiento de apoyo), 64 pacientes (26 %) con enfermedad renal crónica (ERC) (TFGe < 30 ml/minuto) y 89 pacientes (37 %) con insuficiencia renal terminal (IRT) (TFGe < 15 ml/minuto) que requerían hemodiálisis. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1, estratificados por IRT, oxigenoterapia de alto flujo y región (EE. UU. frente a fuera de los EE. UU.) para recibir remdesivir ($n = 163$) o placebo ($n = 80$), además del tratamiento de referencia.

Al inicio del estudio, la edad media era de 69 años (el 62 % de los pacientes tenía 65 años o más); el 57 % de los pacientes eran hombres, el 67 % eran blancos, el 26 % negros y el 3 % asiáticos. Los factores de riesgo basales más frecuentes fueron hipertensión (89 %), diabetes mellitus (79 %) y enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (51 %); la distribución de los factores de riesgo fue similar entre los dos grupos de tratamiento. Un total de 45 pacientes (19 %) recibían oxigenoterapia de alto flujo, 144 (59 %) oxigenoterapia de bajo flujo y 54 (22 %) estaban con aire ambiental al inicio del estudio; ningún paciente recibía ventilación mecánica invasiva (VMI). Un total de 182 pacientes (75 %) no recibían terapia de reemplazo renal y 31 pacientes (13 %) habían recibido la vacuna contra la COVID-19. El estudio se cerró de forma prematura debido a cuestiones de viabilidad y no tenía la potencia suficiente para evaluar las variables de eficacia primarias (muerte por todas las causas o VMI el día 29) ni secundarias debido a un reclutamiento más bajo de lo previsto.

QT

Los datos clínicos y preclínicos actuales no indican un riesgo de prolongación del intervalo QT, pero la prolongación del intervalo QT no se ha evaluado completamente en los seres humanos.

Población pediátrica

El estudio GS-US-540-5823 es un estudio abierto de un solo grupo en el que se evaluó la farmacocinética y la seguridad de remdesivir en pacientes pediátricos de al menos 28 días de edad y que pesaban al menos 3 kg con COVID-19 (n = 53). Las variables de eficacia fueron secundarias y se analizaron de forma descriptiva, por lo que se deben interpretar con cautela. El estudio se encuentra en curso.

Los pacientes que pesaban ≥ 40 kg recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg de remdesivir una vez al día en los días posteriores (es decir, la dosis para adultos); los pacientes que pesaban ≥ 3 kg a < 40 kg recibieron 5 mg/kg de remdesivir el día 1 y 2,5 mg/kg de remdesivir una vez al día en los días posteriores. La mediana (rango) de la exposición a remdesivir fue de 5 (1, 10) días.

Al inicio del estudio, la mediana de la edad era de 7 años (rango: 0,1 a 17 años); un 57 % eran de sexo femenino; la mediana del peso fue de 24,6 kg (rango: de 4 kg a 192 kg). Diecinueve pacientes en total (37 %) eran obesos (IMC por edad \geq percentil 95); 7 (58 %), 2 (17 %), 3 (27 %), 3 (27 %) y 4 (80 %) pacientes en las cohortes 1, 2, 3, 4 y 8, respectivamente. Al inicio del estudio, 12 pacientes en total (23 %) estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva (puntuación de 2 en una escala ordinal de 7 puntos), 18 (34 %) estaban recibiendo ventilación mecánica no invasiva u oxígeno de alto flujo (puntuación de 3); 10 (19 %) estaban recibiendo oxígeno de bajo flujo (puntuación de 4); y 13 (25 %) estaban en el aire ambiente (puntuación de 5). La mediana de la duración total (Q1, Q3) de los síntomas y de las hospitalizaciones antes de la primera dosis de remdesivir fue de 5 (3, 7) días y de 1 (1, 3) día, respectivamente.

En la población total del estudio, la mediana de cambio (Q1, Q3) con respecto al inicio en el estado clínico (evaluado en una escala ordinal de 7 puntos desde la muerte [puntuación de 1] hasta el alta hospitalaria [puntuación de 7]) fue de +2,0 (1,0, 4,0) puntos el día 10. Entre los pacientes con una puntuación ordinal de ≤ 5 puntos al inicio, la proporción que presentó una mejora ≥ 2 puntos en el estado clínico el día 10 fue del 75,0 % (39/52); la mediana (Q1, Q3) del tiempo hasta la recuperación fue de 7 (5, 16) días. En total, el 60 % de los pacientes habían recibido el alta hospitalaria al cabo del día 10. La mayoría de los pacientes, el 92 % (49/53), recibieron al menos 1 medicamento concomitante distinto de remdesivir para el tratamiento de la COVID-19, incluidos fármacos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Tres pacientes fallecieron durante el estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con remdesivir en uno o más grupos de la población pediátrica (ver las secciones 4.2 y 5.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de remdesivir se han investigado en voluntarios sanos y en pacientes con COVID-19.

Absorción

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de remdesivir y el metabolito circulante predominante GS-441524 en sujetos adultos sanos. Tras la administración intravenosa de la pauta posológica de remdesivir para adultos, se observó una concentración plasmática máxima observada al final de la perfusión, independientemente del nivel de dosis y disminuyó rápidamente a partir de entonces con una semivida de aproximadamente 1 hora. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de GS-441524 entre las 1,5 y 2,0 horas después del inicio de la perfusión de 30 minutos.

Distribución

Remdesivir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 93 % (datos *ex vivo*) con una fracción libre que oscila entre el 6,4 % y el 7,4 %. La unión es independiente de la concentración de fármaco en el rango de 1 a 10 μ M, sin indicios de saturación de la unión de

remdesivir. Después de una dosis única de 150 mg de [¹⁴C]-remdesivir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad ¹⁴C fue de aproximadamente 0,68 a los 15 minutos del inicio de la perfusión, aumentó con el tiempo alcanzando un cociente de 1,0 a las 5 horas, lo que indica una distribución diferencial de remdesivir y sus metabolitos al plasma o a los componentes celulares de la sangre.

Biotransformación

Remdesivir se metaboliza ampliamente dando lugar al análogo de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-443902 (formado intracelularmente). La vía de activación metabólica implica la hidrólisis por esterasas, lo que da lugar a la formación del metabolito intermedio, GS-704277. En el hígado, la carboxilesterasa 1 y la catepsina A son las esterasas responsables del 80 % y el 10 % del metabolismo de remdesivir, respectivamente. La escisión de fosforamidato seguida de la fosforilación forma el trifosfato activo, GS-443902. La desfosforilación de todos los metabolitos fosforilados puede dar lugar a la formación del metabolito nucleósido GS-441524 que, por sí mismo, no se vuelve a fosforilar de forma eficiente. La descianación de remdesivir y/o sus metabolitos, seguida de la subsiguiente conversión mediada por rodanasa, genera anión tiocianato. Se observó que las concentraciones de tiocianato detectadas después de la administración de 100 mg y 200 mg de remdesivir estaban significativamente por debajo de las concentraciones endógenas en plasma humano.

Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [¹⁴C]-remdesivir, la media de recuperación total de la dosis fue del 92 %, que se compone de aproximadamente el 74 % y el 18 % recuperado en orina y heces, respectivamente. La mayor parte de la dosis de remdesivir recuperada en la orina fue GS-441524 (49 %), mientras que el 10 % se recuperó como remdesivir. Estos datos indican que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-441524. La mediana de la semivida terminal de remdesivir y GS-441524 fue de aproximadamente 1 y 27 horas, respectivamente.

Farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos en adultos con COVID-19

Las exposiciones farmacocinéticas de remdesivir y sus metabolitos en adultos con COVID-19 se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8: Parámetros^a FC de dosis múltiples de remdesivir y los metabolitos (GS-441524 y GS-704277) tras la administración i.v. de remdesivir 100 mg a adultos con COVID-19

Parámetros Media ^b (IC del 95 %)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2700 (2440, 2990)	143 (135, 152)	198 (180, 218)
AUC _{tau} (ng•h/ml)	1710 (1480, 1980)	2410 (2250, 2580)	392 (348, 442)
C _{tau} (ng/ml)	ND	61,5 (56,5, 66,8)	ND

IC = Intervalo de confianza; ND = No detectable (a las 24 horas después de la dosis)

a. Estimaciones de la FC poblacional para la perfusión i.v. de 30 minutos de remdesivir durante 3 días (estudio GS-US-540-9012, n = 147).

b. Estimaciones de la media geométrica

Otras poblaciones especiales

Sexo, raza y edad

Se evaluaron las diferencias farmacocinéticas en las exposiciones de remdesivir en función del sexo, la raza y la edad mediante un análisis farmacocinético poblacional. El sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos (GS-704277 y GS-441524). Las exposiciones

farmacocinéticas del metabolito GS-441524 aumentaron ligeramente en los pacientes hospitalizados con COVID-19 ≥ 60 años de edad, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Embarazo

En el estudio CO-US-540-5961 (IMPAACT 2032), las exposiciones medias (AUC_{τ} , C_{\max} y C_{τ}) de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) fueron comparables entre mujeres embarazadas y no embarazadas en edad fértil.

Pacientes pediátricos

Se utilizaron modelos de farmacocinética poblacional para remdesivir y sus metabolitos circulantes (GS-704277 y GS-441524), que se desarrollaron utilizando datos combinados de estudios en voluntarios sanos y pacientes adultos y pediátricos con COVID-19, para predecir las exposiciones farmacocinéticas en 50 pacientes pediátricos de ≥ 28 días a < 18 años de edad y que pesaban ≥ 3 kg (estudio GS-US-540-5823) (Tabla 9). Las exposiciones medias geométricas (AUC_{τ} , C_{\max} y C_{τ}) para estos pacientes con las dosis administradas fueron mayores para remdesivir (entre 44 % y 147 %), GS-441524 (entre -21 % y 25 %) y GS-704277 (entre 7 % y 91 %) en comparación con las exposiciones medias geométricas en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. No se consideró que los aumentos fueran clínicamente relevantes.

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos^a estimados de remdesivir, GS-441524 y GS-704277 en plasma en estado estacionario en pacientes pediátricos y adultos hospitalizados con COVID-19

Parámetros Media ^b	Pacientes pediátricos					Pacientes adultos hospitalizados (N = 277)
	Cohorte 1	Cohorte 8	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	
	De 12 a < 18 años de edad y que pesen ≥ 40 kg (N = 12)	< 12 años de edad y que pesen ≥ 40 kg (N = 5)	De 28 días a < 18 años de edad y que pesen entre 20 y < 40 kg (N = 12)	De 28 días a < 18 años de edad y que pesen entre 12 y < 20 kg (N = 11)	De 28 días a < 18 años de edad y que pesen entre 3 y < 12 kg (N = 10)	
Remdesivir						
C_{\max} (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC_{τ} (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
GS-441524						
C_{\max} (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC_{τ} (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C_{τ} (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
GS-704277						
C_{\max} (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC_{τ} (h•ng/ml)	815	537	754	734	691	501

a Se empleó un modelo PopPK para la simulación de los parámetros FC con una duración de 0,5 horas para las perfusiones de remdesivir.

b Media geométrica estimada.

Los pacientes pediátricos hospitalizados pertenecen al estudio GS-US-540-5823; los pacientes recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg de remdesivir una vez al día en los días posteriores (cohortes 1 y 8), o 5 mg/kg de remdesivir el día 1 y 2,5 mg/kg de remdesivir una vez al día en los días posteriores (cohortes 2 a 4) durante 10 días de tratamiento en total. Los pacientes adultos hospitalizados pertenecen al estudio CO-US-540-5844 (un estudio aleatorizado en fase III para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de remdesivir en pacientes con COVID-19 grave); los pacientes recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg de remdesivir una vez al día en los días posteriores (10 días de tratamiento en total).

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) y del excipiente SBECD en sujetos sanos, con insuficiencia renal leve (TFGe 60-89 ml/minuto), insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/minuto), insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/minuto), o con IRT (TFGe < 15 ml/minuto) en hemodiálisis o no en hemodiálisis tras una dosis única de hasta 100 mg de remdesivir (Tabla 10); y en un estudio de fase III en pacientes con COVID-19 con función renal gravemente disminuida (TFGe < 30 ml/minuto) que recibieron remdesivir 200 mg el Día 1 seguido de 100 mg del Día 2 al Día 5 (Tabla 11).

Las exposiciones farmacocinéticas de remdesivir no se vieron afectadas por la función renal o el momento de la administración de remdesivir respecto a la diálisis. Las exposiciones de GS-704277, GS-441524 y SBECD fueron hasta 2,8 veces, 7,9 veces y 20 veces mayores, respectivamente, en las personas con insuficiencia renal que en aquellas con función renal normal, lo que no se considera clínicamente significativo según los limitados datos de seguridad disponibles. No es necesario ajustar la dosis de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los que están en diálisis.

Tabla 10: Comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos^a de una dosis única de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) entre sujetos adultos con función renal disminuida^b (insuficiencia renal leve, moderada, grave e IRT) y sujetos adultos^a con función renal normal

Cociente de la MGMC ^c (IC del 90 %)	60-89 ml por minuto n = 10	30-59 ml por minuto n = 10	15-29 ml por minuto n = 10	<15 ml por minuto		
				Antes de la hemodiálisis n = 6	Después de la hemodiálisis n = 6	Sin diálisis n = 3
Remdesivir						
C _{max} (ng/ml)	96,0 (70,5, 131)	120 (101, 142)	97,1 (83,3, 113)	89,1 (67,1, 118)	113 (79,4, 160)	93,9 (65,4, 135)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	99,5 (75,3, 132)	122 (97,5, 152)	94 (83,0, 107)	79,6 (59,0, 108)	108 (71,5, 163)	88,9 (55,2, 143)
GS-441524						
C _{max} (ng/ml)	107 (90, 126)	144 (113, 185)	168 (128, 220)	227 (172, 299)	307 (221, 426)	300 (263, 342)
AUC _{inf} ^d (h•ng/ml)	119 (97, 147)	202 (157, 262)	326 (239, 446)	497 (365, 677)	622 (444, 871)	787 (649, 953)
GS-704277						
C _{max} (ng/ml)	225 (120, 420)	183 (134, 249)	127 (96,1, 168)	143 (100, 205)	123 (83,6, 180)	176 (119, 261)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	139 (113, 171)	201 (148, 273)	178 (127, 249)	218 (161, 295)	206 (142, 297)	281 (179, 443)

IC = intervalo de confianza; MGMC = media geométrica de mínimos cuadrados

- a Las exposiciones se estimaron mediante un análisis no compartimental de un estudio específico de fase I sobre insuficiencia renal, GS-US-540-9015; se administraron dosis únicas de hasta 100 mg; cada sujeto con insuficiencia renal tenía un sujeto adulto emparejado reclutado con función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73m²), del mismo sexo y con un índice de masa corporal (IMC (± 20 %)) y edad (± 10 años) similares
Los sujetos con función renal disminuida y los sujetos adultos emparejados con función renal normal recibieron la misma dosis de remdesivir
- b La TFGe se calculó utilizando la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal y se expresó en ml/min/1,73 m².
- c Cociente calculado para la comparación de los parámetros FC de la prueba (sujetos con función renal disminuida) con los de referencia (sujetos con función renal normal)
- d AUC_{0-72h} para sujetos en hemodiálisis

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos^a de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) tras la administración i.v. de remdesivir (200 mg el día 1 seguidos de 100 mg al día los días 2-5) a adultos con COVID-19 y función renal gravemente disminuida (TFGe <30 ml/min/1,73 m²)

Parámetro Media ^b (percentil, 5, 95)	Remdesivir	GS-441524	GS-704277
C _{max} (ng/ml)	2090 (953; 4120)	349 (80,2; 811)	232 (61,9; 594)
AUC _{tau} (h•ng/ml)	1700 (1040; 2970)	7580 (1790; 18600)	919 (519; 1600)

a Estimaciones de FC poblacional para perfusión i.v. de 30 minutos de remdesivir durante 5 días (Estudio GS-US-540-5912, n = 90).

b Estimaciones de la media geométrica.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) en sujetos sanos y en aquellos con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) tras una única dosis de 100 mg de remdesivir. En comparación con los sujetos con una función hepática normal, las exposiciones medias (AUC_{inf.}, C_{max.}) de remdesivir y GS-704277 fueron comparables en la insuficiencia hepática moderada y hasta 2,4 veces superior en la insuficiencia hepática grave; no obstante, este aumento no se consideró clínicamente significativo.

Hospitalización

Las exposiciones farmacocinéticas de remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 se encontraban en general dentro del rango de las exposiciones en pacientes no hospitalizados. Las concentraciones de los metabolitos GS-704277 y GS-441524 aumentaron ligeramente.

Interacciones

Remdesivir inhibió CYP3A4 *in vitro* (ver sección 4.5). A concentraciones fisiológicamente adecuadas (estado estacionario), remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277 no inhibieron CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*. Remdesivir no es un inhibidor dependiente del tiempo de las enzimas CYP450 *in vitro*.

Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A4, pero no CYP2B6 *in vitro* (ver sección 4.5).

Los datos *in vitro* indican que no se produce inhibición clínicamente relevante de UGT1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 por remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277. Remdesivir, pero no sus metabolitos, inhibió la UGT1A1 *in vitro*.

En el caso de GS-441524 y GS-704277, la única enzima cuyo metabolismo pudo detectarse fue la UGT1A3.

Remdesivir inhibió OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro* (ver sección 4.5).

A concentraciones fisiológicamente adecuadas, remdesivir y sus metabolitos no inhibieron la P-gp y el BCRP *in vitro*.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Tras la administración intravenosa (bolo lento) de remdesivir a monos Rhesus y ratas, se produjo toxicidad renal grave después de tratamientos de corta duración. En monos Rhesus machos a niveles de dosis de 5, 10 y 20 mg/kg/día durante 7 días dio como resultado, en todos los niveles de dosis, un aumento en el nitrógeno ureico medio y un aumento en la creatinina media, atrofia tubular renal y basofilia y cilindros, y la muerte imprevista de un animal a un nivel de dosis de 20 mg/kg/día. En

ratas, los niveles de dosis de >3 mg/kg/día durante hasta 4 semanas dieron como resultado datos indicativos de lesión y/o disfunción renal. Las exposiciones sistémicas (AUC) del metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) fueron 0,1 veces (monos a 5 mg/kg/día) y 0,3 veces (ratas a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos después de la administración intravenosa a la dosis recomendada en humanos (DRH).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de remdesivir.

Mutagénesis

Remdesivir no fue genotóxico en una batería de ensayos, incluidos mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y ensayos de micronúcleos de rata *in vivo*.

Toxicidad para la reproducción

En ratas hembra, se observó disminución del número de cuerpos lúteos, número de lugares de implantación y embriones viables, cuando se administró remdesivir por vía intravenosa a diario a una dosis tóxica sistémica (10 mg/kg/día) 14 días antes del apareamiento y durante la fecundación; Las exposiciones del metabolito circulante predominante (GS-441524) fueron 1,3 veces la exposición en humanos a la DRH. No se produjeron efectos sobre los resultados reproductivos femeninos (apareamiento, fertilidad y fecundación) a este nivel de dosis.

En ratas y conejos, remdesivir demostró no tener ningún efecto adverso sobre el desarrollo embriofetal cuando se administró a animales preñados en las exposiciones sistémicas (AUC) del metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) que fueron hasta 4 veces la exposición en humanos a la DRH.

En ratas no se produjo ningún efecto adverso sobre el desarrollo pre y posnatal en las exposiciones sistémicas (AUC) del metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) que fueron similares a la exposición en humanos a la DRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Betadex sulfobutileter de sodio
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH) (E507)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) (E524)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o administrarse simultáneamente con otros en la misma línea dedicada, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

4 años

Solución reconstituida y diluida para perfusión

Conservar la solución diluida de remdesivir para perfusión hasta 24 horas a una temperatura inferior a 25 °C o 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere precauciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I con cierre elastomérico y un precinto de aluminio con tapón desprendible.

Tamaño de envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparar la solución para perfusión en condiciones asépticas y en el mismo día de la administración. Remdesivir se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. De observarse lo anterior, la solución se debe desechar y preparar una solución nueva.

Remdesivir se debe reconstituir con 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables y diluir en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) antes de ser administrado mediante perfusión intravenosa durante 30 a 120 minutos.

Preparación de remdesivir solución para perfusión

Reconstitución

Extraiga el número necesario de viales de un solo uso de su lugar de almacenamiento. Para cada vial:

- Reconstituya asépticamente remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión añadiendo 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado por vial, e introduzca la aguja en el centro del tapón del vial.
 - Deseche el vial si el vacío no arrastra el agua estéril para preparaciones inyectables hacia el interior del vial.
- Utilice solamente **agua estéril** para preparaciones inyectables para reconstituir remdesivir polvo.
- Agite inmediatamente el vial durante 30 segundos.
- Deje que el contenido del vial se asiente durante 2 a 3 minutos. Se debe formar una solución transparente.
- Si el contenido del vial no se ha disuelto completamente, agite el vial de nuevo durante 30 segundos y deje que el contenido se asiente durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimiento según sea necesario hasta que el contenido del vial se disuelva completamente.
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del envase no tiene defectos y que la solución no tiene partículas.
- Diluya inmediatamente después de la reconstitución.

Dilución

Se debe tener cuidado para evitar la contaminación microbiana accidental. Dado que este producto no contiene ningún conservante ni agente bacteriostático, se debe utilizar una técnica aséptica para preparar la solución parenteral final. Se recomienda administrarlo inmediatamente después de la preparación, cuando sea posible.

Pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg)

- Utilizando la Tabla 12, determine el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 12: Instrucciones de dilución recomendadas – Remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido

Dosis de remdesivir	Volumen a utilizar de la bolsa para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)	Volumen a extraer y desechar de la bolsa para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)	Volumen requerido de remdesivir reconstituido
200 mg (2 viales)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
	100 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 vial)	250 ml	20 ml	20 ml
	100 ml	20 ml	20 ml

NOTA: se deben reservar 100 ml para pacientes con restricción severa de fluidos, p. ej., con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o insuficiencia renal.

- Extraiga y deseche el volumen requerido de cloruro de sodio 9 mg/ml de la bolsa utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado según la Tabla 12.
- Extraiga el volumen requerido de remdesivir reconstituido utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 12. Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial de remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de remdesivir reconstituido a la bolsa para perfusión seleccionada.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución preparada es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Pacientes pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg)

- Diluya aún más el concentrado de remdesivir 100 mg/20 ml (5 mg/ml) utilizando cloruro de sodio al 0,9 % hasta alcanzar una concentración fija de 1,25 mg/ml.
- El volumen para perfusión total requerido de remdesivir 1,25 mg/ml solución para perfusión se calcula según las pautas posológicas pediátricas basadas en el peso de 5 mg/kg para la dosis de carga y 2,5 mg/kg para cada dosis de mantenimiento.
- Se deben utilizar bolsas para perfusión pequeñas de cloruro de sodio al 0,9 % (p. ej., 25, 50 o 100 ml) o una jeringa de un tamaño adecuado para administrar la dosis a pacientes pediátricos. La dosis recomendada se administra mediante perfusión intravenosa con un volumen total dependiente de la dosis para lograr la concentración objetivo de remdesivir de 1,25 mg/ml.
- Se puede utilizar una jeringa para la administración de volúmenes < 50 ml.

Una vez finalizada la perfusión, enjuague con al menos 30 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1459/002

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

Fecha de la primera autorización: 03/julio/2020

Fecha de la última renovación: 12/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

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