

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**



## 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 adultos y adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y que pesen al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento) (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente (ver sección 4.4).

### Posología

La dosis recomendada de remdesivir en adultos y adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y que pesen al menos 40 kg) es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

### 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 secciones 5.1 y 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 30$  ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

### 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 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido**

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

### **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. Vigilar a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de remdesivir. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

### Elevaciones de las transaminasas

Se han observado elevaciones de las transaminasas en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el posible beneficio supera el posible riesgo.

- El tratamiento con remdesivir no se debe iniciar en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
  - ALT  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento con remdesivir. Se puede reanudar el tratamiento con remdesivir cuando la ALT sea  $< 5$  veces el límite superior de la normalidad.
  - Q  
Elevación de la ALT junto con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (IIN) (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia renal

En los estudios en animales, en ratas y monos, se observó toxicidad renal grave (ver sección 5.3). El mecanismo de esta toxicidad renal no se conoce totalmente. No se puede descartar su relevancia en los seres humanos.

Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min.

### 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 secciones 4.5 y 5.1)

### Excipientes

Veklury contiene bedatex sulfobutileter de sodio que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar Veklury en pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios clínicos de interacciones con remdesivir. Actualmente se desconoce el potencial general de interacciones; los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación durante los días de la administración de remdesivir. Debido al antagonismo observado *in vitro*, no se recomienda el uso concomitante de remdesivir con fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxicloroquina.

### Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

*In vitro*, remdesivir es un sustrato para las esterasas en plasma y tejido, las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4, y es un sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y los transportadores de la glucoproteína P (gp-P).

No se ha estudiado el potencial de interacción de remdesivir con inhibidores/inductores de la vía hidrolítica (esterasa) o CYP2C8, 2D6 o 3A4. Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante. Los inhibidores potentes pueden provocar un aumento de la exposición a remdesivir. El uso de inductores potentes (p. ej., rifampicina) puede reducir las concentraciones plasmáticas de remdesivir y no se recomienda.

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gp-P. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.

#### Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

*In vitro*, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas *in vitro*. Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. 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

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar remdesivir durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con este.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

#### Lactancia

Se desconoce si remdesivir se excreta en la leche materna o los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche.

En los estudios en animales, el metabolito análogo de nucleósido GS-441524 se ha detectado en la sangre de crías de ratas lactantes de madres que recibieron remdesivir. Por lo tanto, se puede suponer la excreción de remdesivir y/o los metabolitos en la leche de los animales lactantes.

Debido al potencial de transmisión viral a los lactantes negativos al SARS-CoV-2 y a las reacciones adversas del medicamento en los lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de administrar el tratamiento con remdesivir teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### 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 hembras, 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 2 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 2: Lista tabulada de reacciones adversas**

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
Frecuencia no conocida	reacción anafiláctica
<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 ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado ( $\geq 1,25$  x límite superior de la normalidad (LSN)) de AST elevada y ALT elevada en un 33 % y 32 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir en comparación con un 44 % y 43 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron placebo. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  ( $\geq 5,0$  x LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 6 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir en comparación con un 8 % y 6 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas

de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 8 %, respectivamente, que recibieron 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 IIN (predominantemente Grados 1-2) 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. Se debe controlar el tiempo de protrombina mientras se recibe remdesivir cuando sea clínicamente adecuado.

#### 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](http://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 % (CE<sub>50</sub>) 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 EC<sub>50</sub> de 280 nM después de 72 horas de tratamiento y 115 nM después de 48 horas de tratamiento, respectivamente. Los valores de EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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.

## Resistencia

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

No se ha evaluado hasta la fecha el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir en cultivos celulares. No se dispone de datos clínicos sobre el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al 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<sub>2</sub> >94 % y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin requerir oxígeno suplementario; la enfermedad grave se definió como SpO<sub>2</sub> ≤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 3 se describe un análisis realizado a posteriori de la mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal.

**Tabla 3: Resultados de mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal<sup>a</sup> 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)
<b>Mortalidad a los 29 días</b>	4,1	12,8	21,8	20,6
<b>Razón de riesgo (Hazard ratio)<sup>b</sup> (IC del 95 %)</b>	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  $\leq 94$  % 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.

### 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.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

### Población pediátrica

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 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. No se dispone de datos farmacocinéticos de 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  $\mu\text{M}$ , sin indicios de saturación de la unión de remdesivir. Después de una dosis única de 150 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-remdesivir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad  $^{14}\text{C}$  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 esterases, lo que da lugar a la formación del metabolito intermedio, GS-704277. 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. El estudio de balance de masas en seres humanos también indica la presencia de un metabolito principal (M27) no identificado actualmente en plasma.

### Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [<sup>14</sup>C]-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.

### Otras poblaciones especiales

#### *Sexo, raza y edad*

No se han evaluado diferencias farmacocinéticas debidas al sexo, la raza o la edad.

#### *Pacientes pediátricos*

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes pediátricos.

#### *Insuficiencia renal*

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir y GS-441524 en insuficiencia renal. Remdesivir no se elimina inalterado en orina de forma considerable, pero su metabolito principal GS-441524 se elimina por vía renal y las concentraciones de metabolitos en plasma pueden aumentar teóricamente en pacientes con insuficiencia renal. El excipiente bedatex sulfobutileter de sodio se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida. No se debe utilizar Veklury en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir y GS-441524 en insuficiencia hepática. Se desconoce la función del hígado en el metabolismo de remdesivir.

#### *Interacciones*

No se estudió el potencial de interacción de remdesivir como víctima con respecto a la inhibición de la vía hidrolítica (esterasa). Se desconoce el riesgo de interacción clínicamente relevante.

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*. Sin embargo, remdesivir puede inhibir transitoriamente CYP2B6, 2C8, 2C9 y 2D6 el primer día de administración. No se estudió la relevancia clínica de esta inhibición. No se estudió el potencial de inhibición dependiente del tiempo de las enzimas CYP450 por remdesivir.

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 UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 por remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277.

Remdesivir inhibió OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro* (ver sección 4.5). No hay datos disponibles para la inhibición de OAT1, OAT3 u OCT2 por remdesivir.

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). Se demostró que el metabolito principal no identificado (M27) estaba presente en el plasma humano (ver sección 5.2). Se desconoce la exposición a M27 en monos Rhesus y ratas. Por lo tanto, los estudios en animales pueden no ser informativos de los posibles riesgos asociados a este metabolito.

#### 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 hembras, 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 embrionario 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.

Se desconoce si el análogo de nucleósido trifosfato activo GS-443902 y el metabolito humano principal no identificado M27 se forman en ratas y conejos. Por lo tanto, los estudios de toxicidad para la reproducción pueden no ser informativos de los posibles riesgos asociados a estos metabolitos.

## 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

3 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.
  - 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.

- Utilizando la Tabla 4, determine el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

**Tabla 4: 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 4.
- Extraiga el volumen requerido de remdesivir reconstituido utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 4. 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).

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: 24/junio/2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2021

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