

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 concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir.

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de remdesivir.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 6 g de betadex sulfobutileter de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución acuosa concentrada transparente, de incolora a amarilla.

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 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (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 pacientes de 12 años de edad y mayores 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) ≥ 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 dilución.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

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

Tabla 1: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir concentrado para solución para perfusión 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

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. 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 específicos 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) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
 - ALT ≥ 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.
 - O 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.

Excipientes

Remdesivir 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 remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min (ver secciones 4.2 y 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 secciones 4.5, 5.1)

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 $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<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>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

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), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los 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 [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] 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 ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) 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 ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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, otros antivirales, código ATC: no se ha asignado aún

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.

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. 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 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 1.063 pacientes hospitalizados: 120 pacientes (11,3 %) con enfermedad leve/moderada (definida como SpO₂ >94 % y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin oxígeno suplementario) y 943 pacientes (88,7 %) con enfermedad grave (definida como SpO₂ ≤94 % en el aire ambiente o frecuencia respiratoria ≥24 respiraciones/min y que requieren oxígeno suplementario o soporte de respiración asistida mecánica). 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 = 522), 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 (49,6 %), obesidad (37,0 %), diabetes mellitus de tipo 2 (29,7 %) y coronariopatía (11,6 %).

Aproximadamente el 33 % (180/541) de los pacientes recibieron un tratamiento de 10 días con remdesivir.

La variable principal clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 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. En un análisis realizado después de haber realizado el seguimiento a todos los pacientes durante 14 días, la mediana del tiempo hasta la recuperación en la población general fue de 11 días en el grupo de remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,32; (IC del 95 %: 1,12 a 1,55), p <0,001]. El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,37; (IC del 95 %: 1,15 a 1,63); Tabla 3). Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).

Tabla 3: Resultados de recuperación en el estrato de enfermedad grave del ACTT-1 del NIAID

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Días hasta la recuperación		
Número de recuperaciones	282	227
Mediana (IC del 95 %)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Índice de tasa de recuperación (IC del 95 %) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Índice de tasa de recuperación calculado según el modelo de Cox estratificado. Los índices de tasa de recuperación >1 indican beneficio para remdesivir.

No hubo diferencias en la eficacia en pacientes aleatorizados durante los primeros 10 días después de la aparición de los síntomas en comparación con aquellos con síntomas durante más de 10 días.

El beneficio clínico de remdesivir fue más evidente en pacientes que recibieron oxígeno, sin embargo, no en aquellos que recibieron ventilación, en el día 1 [índice de tasa de recuperación 1,47 (IC del 95 %: 1,17 a 1,84)]. En los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica o ECMO el día 1, no se observó diferencia en la tasa de recuperación entre los grupos de tratamiento (0,95 [IC del 95 %: 0,64 a 1,42]).

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 88 %. La unión a proteínas de GS-441524 fue baja (2 % de unión) en plasma humano. 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. 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 [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.

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 gp-P 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 renal y/o disfunción. 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 (rata a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos 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 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.

Se desconoce si el análogo de nucleósido trifosfato farmacológicamente 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)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

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

1 año

Solución diluida para perfusión

Conservar la solución diluida de remdesivir para perfusión hasta 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C o 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras 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 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

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. Siempre se recomienda administrar los medicamentos IV inmediatamente después de la preparación, cuando sea posible.

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

- Deje que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del recipiente no tiene defectos y que el concentrado para solución para perfusión no tiene partículas.
- Utilizando la Tabla 4, determine el volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 4: Instrucciones de dilución recomendadas – Remdesivir concentrado para solución para perfusión

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
200 mg (2 viales)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 vial)		20 ml	20 ml

- Extraiga y deseche el volumen requerido de cloruro de sodio 9 mg/ml de la bolsa según la Tabla 4 utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado.
- Extraiga el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión del vial de remdesivir utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 4.
 - Tire del vástago del émbolo de la jeringa hacia atrás para llenar la jeringa con aproximadamente 10 ml de aire.
 - Inyecte el aire en el vial para la inyección de remdesivir por encima del nivel de la solución.
 - Invierta el vial y extraiga el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión en la jeringa. Se necesita más fuerza para extraer los últimos 5 ml de solución.
- Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial de remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión a la bolsa para perfusión.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución para perfusión diluida preparada es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 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/1/20/1459/001

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

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

▼ 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 adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (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 pacientes de 12 años de edad y mayores 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) ≥ 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 la 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. 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 la transaminasa 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 específicos 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) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad al inicio.
- Se debe interrumpir el tratamiento con remdesivir en pacientes que presenten:
 - ALT ≥ 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.
 - O 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.

Excipientes

Remdesivir 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 remdesivir en pacientes con una TFGe < 30 ml/min (ver secciones 4.2 y 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 secciones 4.5, 5.1)

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 $< 1/1.000$).

Tabla 2: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	cefalea
<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>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

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), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥ 3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los 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 [$\geq 1,25$ veces el límite superior de la normalidad (LSN)] 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 ≥ 3 ($\geq 5,0$ veces el LSN) 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 ≥ 3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

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, otros antivirales, código ATC: no se ha asignado aún

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.

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. 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 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 1.063 pacientes hospitalizados: 120 pacientes (11,3 %) con enfermedad leve/moderada (definida como SpO₂ >94 % y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin oxígeno suplementario) y 943 pacientes (88,7 %) con enfermedad grave (definida como SpO₂ ≤94 % en el aire ambiente o frecuencia respiratoria ≥24 respiraciones/min y que requieren oxígeno suplementario o soporte de respiración asistida mecánica). 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 = 522), 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 (49,6 %), obesidad (37,0 %), diabetes mellitus de tipo 2 (29,7 %) y coronariopatía (11,6 %).

Aproximadamente el 33 % (180/541) de los pacientes recibieron un tratamiento de 10 días con remdesivir.

La variable principal clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 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. En un análisis realizado después de haber realizado el seguimiento a todos los pacientes durante 14 días, la mediana del tiempo hasta la recuperación en la población general fue de 11 días en el grupo de remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,32; (IC del 95 %: 1,12 a 1,55), p <0,001]. El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,37; (IC del 95 %: 1,15 a 1,63); Tabla 3). Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).

Tabla 3: Resultados de recuperación en el estrato de enfermedad grave del ACTT-1 del NIAID

	Remdesivir (N = 476)	Placebo (N = 464)
Días hasta la recuperación		
Número de recuperaciones	282	227
Mediana (IC del 95 %)	12 (10; 14)	18 (15; 21)
Índice de tasa de recuperación (IC del 95 %) ^a	1,37 (1,15; 1,63)	

^a Índice de tasa de recuperación calculado según el modelo de Cox estratificado. Los índices de tasa de recuperación >1 indican beneficio para remdesivir.

No hubo diferencias en la eficacia en pacientes aleatorizados durante los primeros 10 días después de la aparición de los síntomas en comparación con aquellos con síntomas durante más de 10 días.

El beneficio clínico de remdesivir fue más evidente en pacientes que recibieron oxígeno, sin embargo, no en aquellos que recibieron ventilación, en el día 1 [índice de tasa de recuperación 1,47 (IC del 95 %: 1,17 a 1,84)]. En los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica o ECMO el día 1, no se observó diferencia en la tasa de recuperación entre los grupos de tratamiento (0,95 [IC del 95 %: 0,64 a 1,42]).

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 88 %. La unión a proteínas de GS-441524 fue baja (2 % de unión) en plasma humano. 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. 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 [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.

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 gp-P 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 >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 (rata a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos 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 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.

Se desconoce si el análogo de nucleósido trifosfato farmacológicamente 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)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

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 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C o 24 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.
- 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. Siempre se recomienda administrar los medicamentos IV 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 polvo para concentrado para solución para perfusión 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 polvo para concentrado para solución para perfusión 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 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C) (incluido cualquier momento antes de la dilución en líquidos para perfusión intravenosa).

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: {DD/mes/AAAA}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para mejorar la estrategia de control de impurezas, reducir el riesgo de contaminación y asegurar un control integral durante todo el ciclo de vida del producto, el TAC debe, según lo acordado, redefinir los materiales de partida de la síntesis de principios activos, actualizar toda la documentación del expediente en conformidad y aplicar los materiales de partida redefinidos. La solicitud de variación correspondiente debe presentarse a más tardar en agosto de 2020.	Junio 2021
Para garantizar la coherencia entre lotes, el TAC debe ampliar la descripción de la síntesis del principio activo con más detalles sobre los rendimientos, las condiciones del proceso, especificando sin ambigüedades cuando proceda cada etapa del proceso, los materiales utilizados y sus especificaciones, y definiendo el tamaño del lote. Además, los intervalos de los parámetros del proceso deben justificarse o ajustarse aún más.	Agosto 2020
Para corroborar aún más la estrategia de control del principio activo, el TAC debe explicar más detalladamente el análisis de impurezas con respecto a la formación de posibles impurezas en los materiales de partida actuales y redefinidos, la representatividad del principio activo utilizado en el programa toxicológico frente al producto comercial, la contaminación del principio activo por impurezas elementales y la justificación propuesta con respecto a la idoneidad y la adecuación de los controles propuestos.	Agosto 2020
Para mejorar la estrategia de control del principio activo, el TAC debe revisar la especificación del principio activo incluyendo el parámetro «límites microbianos», mediante la revisión de los límites propuestos para el ensayo, las impurezas, los disolventes residuales y el agua de acuerdo con los datos de los lotes y/o las directrices pertinentes y la Farm. Eur., según corresponda y confirmar que el método analítico puede controlar impurezas no especificadas GS-832698 y GS-832699.	Agosto 2020
Para garantizar la coherencia entre lotes del Polvo para concentrado para solución para perfusión, el TAC debe ampliar la descripción de la fabricación del producto terminado con más detalles facilitando el informe de validación del proceso real, justificando la concentración de bedatex sulfobutileter de sodio, definiendo claramente el tamaño del lote de acuerdo con los estudios de validación del proceso y por centro de fabricación, definiendo los parámetros del proceso y los criterios de aceptación e introduciendo controles adicionales durante el proceso.	Agosto 2020
Para confirmar la idoneidad del procesado aséptico del producto a granel estéril para el Polvo para concentrado para solución para perfusión, el TAC debe presentar los resultados de llenado del medio.	Agosto 2020
Para mejorar la estrategia de control del producto Polvo para concentrado para solución para perfusión, el TAC debe revisar las especificaciones del excipiente y del producto terminado mediante la revisión de los límites para el ensayo, las impurezas y el contenido de agua de acuerdo con los datos de los lotes y la estabilidad, los requisitos y las directrices pertinentes de la Farm. Eur., según corresponda.	Agosto 2020

Para corroborar aún más las recomendaciones para la reconstitución y la conservación del producto Polvo para concentrado para solución para perfusión, el TAC debe presentar los datos de estabilidad en uso para el Polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido diluido hasta 100 ml con solución salina al 0,9 %. Además, se debe facilitar una justificación para las distintas pautas de dilución para Polvo para concentrado para solución para perfusión (diluir hasta 100 ml o 250 ml) y Concentrado para solución para perfusión (diluir hasta 250 ml). Se debe considerar la posibilidad de errores de manipulación.	Agosto 2020
Para garantizar la coherencia entre lotes del Concentrado para solución para perfusión, el TAC debe ampliar la descripción de la fabricación del producto terminado con más detalles facilitando el informe de validación del proceso real, justificando la concentración de bedatex sulfobutileter de sodio, definiendo claramente el tamaño del lote de acuerdo con los estudios de validación del proceso y por centro de fabricación, definiendo los parámetros del proceso y los criterios de aceptación, introduciendo controles adicionales durante el proceso y proporcionando datos adicionales de los lotes.	Agosto 2020
Para confirmar la idoneidad del procesado aséptico del producto a granel estéril para el Concentrado para solución para perfusión, el TAC debe presentar los resultados de llenado del medio.	Agosto 2020
Para mejorar la estrategia de control del producto Concentrado para solución para perfusión, el TAC debe revisar las especificaciones del excipiente y del producto terminado mediante la revisión de los límites para el ensayo, las impurezas y las endotoxinas de acuerdo con los datos de los lotes y la estabilidad, los requisitos y las directrices pertinentes de la Farm. Eur., según corresponda.	Agosto 2020
Para confirmar la eficacia y la seguridad de remdesivir, el TAC debe presentar el informe final del estudio clínico (IEC) del Estudio CO-US-540-5776 (Estudio ACTT-1 del NIAID).	Diciembre 2020
Para confirmar la eficacia y la seguridad de remdesivir en pacientes que reciben VMI/ECMO, el TAC debe presentar los datos finales publicados de mortalidad el D28 por categorías en escala ordinal del Estudio CO-US-540-5776 (Estudio ACTT-1 del NIAID). Además, el TAC debe analizar el posible desequilibrio en el uso de corticoesteroides y la modificación del efecto en el Estudio CO-US-540-5776.	Agosto 2020
Para confirmar la eficacia y la seguridad de remdesivir, el TAC debe presentar el IEC final para la sección A (día 28) del Estudio GS-US-540-5773.	Diciembre 2020
Para confirmar la eficacia y la seguridad de remdesivir, el TAC debe presentar el IEC final para la sección A (día 28) del Estudio GS-US-540-5774.	Diciembre 2020
Para confirmar el perfil de seguridad de remdesivir, el TAC debe presentar en el Módulo 2.7.4 un análisis de todos los datos de seguridad disponibles de los ensayos clínicos CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 y CO-US-540-5758 cuando terminen, incluyendo las narraciones de los casos, información detallada sobre las reacciones adversas y los datos de exposición, así como un análisis de aparición y empeoramiento de AA, AAG y RAM que están asociados a una exposición creciente.	Diciembre 2020

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL (CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión
remdesivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir (5 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene betadex sulfobutileter de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para administración intravenosa después de su dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1459/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL (CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Veklury 100 mg concentrado estéril
remdesivir
Para administración IV después de su dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 ml
(5 mg/ml)

6. OTROS

Conservar en nevera.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL (POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
remdesivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir (5 mg/ml después de la reconstitución).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene betadex sulfobutileter de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para administración intravenosa después de su reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1459/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL (POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Veklury 100 mg polvo para concentrado
remdesivir
Para administración IV después de su reconstitución y dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 mg/ml después de la reconstitución

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión remdesivir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Veklury y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Veklury
3. Cómo se administra Veklury
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Veklury
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Veklury y para qué se utiliza

El principio activo es remdesivir. Es un medicamento antiviral utilizado para tratar la COVID 19.

La COVID-19 está causada por un virus llamado coronavirus. Veklury detiene la multiplicación del virus en las células, y esto detiene la multiplicación del virus en el organismo. Esto puede ayudar a su cuerpo a superar la infección por el virus y puede ayudarlo a mejorar más rápido.

Veklury se administrará a las personas con COVID-19. Es adecuado para adultos y adolescentes (de 12 años y mayores que pesen 40 kg o más). Solo se administrará a pacientes que tienen neumonía o que necesitan oxígeno adicional para ayudarles a respirar.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Veklury

Generalmente no se le administrará Veklury:

- **si es alérgico** a remdesivir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

→ **Consulte a su médico o enfermero tan pronto como sea posible**, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar el tratamiento con Veklury:

- **si tiene problemas hepáticos.** Algunas personas presentaron enzimas hepáticas aumentadas cuando se les administró Veklury. Su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento para comprobar si se le puede administrar de forma segura.
- **si tiene problemas renales.** Es posible que algunas personas con problemas renales graves no reciban este medicamento. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar si se le puede administrar de forma segura.

Reacciones después de la perfusión

Veklury puede producir reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión. Los síntomas pueden ser:

- Cambios en la tensión arterial o la frecuencia cardíaca
- Nivel de oxígeno bajo en sangre
- Temperatura alta
- Falta de aliento, sibilancias
- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema)
- Erupción
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Sudor
- Escalofríos.

→ **Informe a su médico** si experimenta alguno de estos signos o síntomas

Análisis de sangre antes y durante el tratamiento

Si se le ha recetado Veklury, se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. A los pacientes que estén en tratamiento con Veklury se les realizarán análisis de sangre durante su tratamiento según lo determinen sus profesionales sanitarios. Estos análisis son para detectar problemas renales o hepáticos. Se interrumpirá la administración de Veklury si su riñón o su hígado muestran signos de daño durante el tratamiento. Ver *Posibles efectos adversos*, a continuación.

Niños y adolescentes

Veklury no se debe administrar a niños menores de 12 años que pesen menos de 40 kg. No se conoce lo suficiente para su administración en estos niños.

Otros medicamentos y Veklury

Informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

No tome cloroquina o hidroxiclороquina al mismo tiempo que remdesivir.

Determinados medicamentos, p. ej. midazolam o pitavastatina deben tomarse al menos 2 horas después de Veklury ya que Veklury puede afectar a la forma en que estos actúan.

Veklury puede afectar a la forma en que actúan determinados medicamentos (p. ej., teofilina o midazolam).

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos**

Veklury se puede utilizar con dexametasona.

Aún se desconoce si Veklury afecta a otros medicamentos o si resulta afectado por ellos. El equipo de asistencia sanitaria le vigilará para detectar signos de los medicamentos que se afecten entre sí.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico o enfermero si está embarazada o si cree que podría estar embarazada. No hay suficiente información para asegurar que Veklury es seguro para su uso en el embarazo. Veklury solo se administrará si los posibles beneficios del tratamiento superan los posibles riesgos para la madre y el feto. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras recibe tratamiento con remdesivir.

Informe a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia. Se desconoce si Veklury o el virus de la COVID-19 pasa a la leche materna o cuáles podrían ser los efectos sobre el bebé o la producción de leche. Su médico le ayudará a decidir si sigue amamantando o si comienza el tratamiento con Veklury. Deberá considerar los posibles beneficios del tratamiento para usted, en comparación con los beneficios y los riesgos para la salud de amamantar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Veklury tenga ningún efecto sobre la capacidad para conducir.

Veklury contiene una ciclodextrina

Este medicamento contiene 6 g de betadex sulfobutileter de sodio en cada dosis de 100 mg de Veklury (12 g en la dosis inicial). Este componente es un *emulsionante de ciclodextrinas* que ayuda a que el medicamento se disperse en el organismo.

3. Cómo se administra Veklury

Un enfermero o un médico le administrará Veklury, a través de un gotero en una vena (*perfusión intravenosa*) durante 30 a 120 minutos, una vez al día. Se le controlará adecuadamente durante el tratamiento.

La dosis recomendada es:

- una dosis única inicial de 200 mg el día 1
- luego dosis diarias de 100 mg comenzando el día 2.

Le administrarán Veklury todos los días **durante al menos 5 días**. Su médico puede prolongar el tratamiento un total de hasta 10 días.

Consulte las *Instrucciones para profesionales sanitarios* que proporcionan detalles sobre cómo se administra la perfusión de Veklury.

Si le administran más o menos Veklury del que debieran

Dado que Veklury solo se lo administra un profesional sanitario, es poco probable que le administren demasiado o muy poco. Si le han administrado una dosis adicional o le ha faltado una, **informe a su enfermero o médico inmediatamente**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en las enzimas hepáticas, llamadas *transaminasas*.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Erupción

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Veklury puede producir reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión. Los síntomas pueden ser:
 - Cambios en la tensión arterial o la frecuencia cardíaca
 - Nivel de oxígeno bajo en sangre
 - Temperatura alta

- Falta de aliento, sibilancias
- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema)
- Erupción
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Sudor
- Escalofríos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Veklury

- **Antes de su utilización**, conserve Veklury concentrado para solución sin abrir en nevera hasta el día que sea necesario. Antes de diluirlo, deje que la solución concentrada alcance la temperatura ambiente.
- **Una vez diluido**, Veklury se debe utilizar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden conservar hasta 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C o hasta 24 horas en nevera. No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento si observa partículas en el vial o si la solución no es de incolora a amarilla.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Veklury

- **El principio activo** es remdesivir. Cada vial contiene 100 mg.
- **Los demás componentes** son: betadex sulfobutileter de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión es una solución acuosa concentrada transparente, de incolora a amarilla que se debe diluir en una solución de cloruro sódico antes de la administración mediante perfusión intravenosa. Se suministra en un vial de vidrio transparente de un solo uso.

Veklury está disponible en cajas que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

Escanee el código que aparece a continuación con un dispositivo móvil para obtener **esta información en distintos idiomas**.

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.
Para obtener más información consulte la Ficha técnica.

Instrucciones para los profesionales sanitarios

Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión remdesivir

Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de remdesivir (5 mg/ml) en forma de solución acuosa concentrada transparente, de incolora a amarilla para dilución.

Resumen del tratamiento

Veklury está indicado para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores y que pesen 40 kg o más) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Veklury se debe administrar mediante perfusión intravenosa en un volumen total de 250 ml de cloruro de sodio al 0,9 % durante 30 a 120 minutos.

La pauta posológica recomendada es:

- una dosis única de carga de 200 mg el día 1
- dosis de mantenimiento de 100 mg una vez al día comenzando el día 2.

El tratamiento recomendado es:

- una perfusión **todos los días durante al menos 5 días**. El tratamiento se puede prolongar un total de hasta 10 días.

La solución concentrada se debe diluir en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en condiciones asépticas. Administre la solución diluida inmediatamente.

Se debe comprobar la función hepática y renal de todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y cuando sea clínicamente adecuado durante el tratamiento. La bioquímica sérica, la hematología, la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina se deben controlar cuando sea clínicamente adecuado.

Vigile al paciente para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión. Consulte a continuación los detalles sobre la notificación de efectos adversos.

Diluir el concentrado con solución de cloruro de sodio

La solución concentrada de Veklury se debe diluir en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en condiciones asépticas.

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

- Deje que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del recipiente no tiene defectos y que el concentrado para solución para perfusión no tiene partículas.
- Utilizando la Tabla 1, determine el volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 1: Instrucciones de dilución

Dosis	Tamaño de la bolsa para perfusión a utilizar	Volumen de solución de cloruro de sodio a extraer y desechar de la bolsa para perfusión	Volumen de Veklury concentrado
200 mg (2 viales)	250 ml	40 ml	2 × 20 ml
100 mg (1 vial)	250 ml	20 ml	20 ml

- Extraiga y deseche el volumen requerido de solución de cloruro de sodio de la bolsa para perfusión utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado. Ver Tabla 1.
- Tire del vástago del émbolo de la jeringa hacia atrás para llenar la jeringa con aproximadamente 10 ml de aire.
- Inyecte el aire en el vial para la inyección de Veklury por encima del nivel de la solución.
- Invierta el vial y extraiga el volumen requerido de remdesivir del vial en la jeringa. Ver Tabla 1. Se necesita más fuerza para extraer los últimos 5 ml de solución.
- Transfiera la solución concentrada a la bolsa para perfusión.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- Administre la solución diluida inmediatamente o tan pronto como sea posible después de la preparación. La solución diluida es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C), a partir del momento en que se diluye la solución.
- Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial de Veklury.

Administrar la perfusión

- Administre la solución diluida durante 30 a 120 minutos a la velocidad descrita en la Tabla 2.
- Una vez finalizada la perfusión, enjuague con al menos 30 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).
- La solución diluida no se debe administrar simultáneamente con ningún otro medicamento en la misma vía intravenosa. Se desconoce la compatibilidad de Veklury con soluciones y medicamentos IV distintos del cloruro de sodio.

Tabla 2: Velocidad de perfusión

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

Vigilancia y notificación de efectos adversos

- Vigile al paciente para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión.
- Notifique los efectos adversos a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Conservar Veklury de forma segura

- **Antes de su utilización**, conserve los viales de Veklury en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta que sean necesarios. No lo utilice después de la fecha de caducidad que aparece en los viales/las cajas después de las letras CAD.
- Veklury concentrado es una solución acuosa concentrada transparente, de incolora a amarilla.
- **Antes de la dilución**, deje que los viales de Veklury alcancen la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).
- **Una vez diluido**, Veklury se debe administrar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden conservar hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

No reutilice o guarde solución concentrada o solución diluida de Veklury sin utilizar.

Información en otros idiomas

- Escanee el código que aparece a continuación con un dispositivo móvil para obtener la información en distintos idiomas.

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Prospecto: información para el paciente

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión remdesivir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Veklury y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Veklury
3. Cómo se administra Veklury
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Veklury
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Veklury y para qué se utiliza

El principio activo es remdesivir. Es un medicamento antiviral utilizado para tratar la COVID 19.

La COVID-19 está causada por un virus llamado coronavirus. Veklury detiene la multiplicación del virus en las células, y esto detiene la multiplicación del virus en el organismo. Esto puede ayudar a su cuerpo a superar la infección por el virus y puede ayudarlo a mejorar más rápido.

Veklury se administrará a las personas con COVID-19. Es adecuado para adultos y adolescentes (de 12 años y mayores que pesen 40 kg o más). Solo se administrará a pacientes que tienen neumonía o que necesitan oxígeno adicional para ayudarles a respirar.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Veklury

Generalmente no se le administrará Veklury:

- **si es alérgico** a remdesivir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

→ **Consulte a su médico o enfermero tan pronto como sea posible**, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar el tratamiento con Veklury:

- **si tiene problemas hepáticos.** Algunas personas presentaron enzimas hepáticas aumentadas cuando se les administró Veklury. Su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento para comprobar si se le puede administrar de forma segura.
- **si tiene problemas renales.** Es posible que algunas personas con problemas renales graves no reciban este medicamento. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar si se le puede administrar de forma segura.

Reacciones después de la perfusión

Veklury puede producir reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión. Los síntomas pueden ser:

- Cambios en la tensión arterial o la frecuencia cardíaca
- Nivel de oxígeno bajo en sangre
- Temperatura alta
- Falta de aliento, sibilancias
- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema)
- Erupción
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Sudor
- Escalofríos.

→ **Informe a su médico** si experimenta alguno de estos signos o síntomas

Análisis de sangre antes y durante el tratamiento

Si se le ha recetado Veklury, se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. A los pacientes que estén en tratamiento con Veklury se les realizarán análisis de sangre durante su tratamiento según lo determinen sus profesionales sanitarios. Estos análisis son para detectar problemas renales o hepáticos. Se interrumpirá la administración de Veklury si su riñón o su hígado muestran signos de daño durante el tratamiento. Ver *Posibles efectos adversos*, a continuación.

Niños y adolescentes

Veklury no se debe administrar a niños menores de 12 años que pesen menos de 40 kg. No se conoce lo suficiente para su administración en estos niños.

Otros medicamentos y Veklury

Informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

No tome cloroquina o hidroxiclороquina al mismo tiempo que remdesivir.

Determinados medicamentos, p. ej. midazolam o pitavastatina deben tomarse al menos 2 horas después de Veklury ya que Veklury puede afectar a la forma en que estos actúan.

Veklury puede afectar a la forma en que actúan determinados medicamentos (p. ej., teofilina o midazolam).

→ **Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos**

Veklury se puede utilizar con dexametasona.

Aún se desconoce si Veklury afecta a otros medicamentos o si resulta afectado por ellos. El equipo de asistencia sanitaria le vigilará para detectar signos de los medicamentos que se afecten entre sí.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico o enfermero si está embarazada o si cree que podría estar embarazada. No hay suficiente información para asegurar que Veklury es seguro para su uso en el embarazo. Veklury solo se administrará si los posibles beneficios del tratamiento superan los posibles riesgos para la madre y el feto. Debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras recibe tratamiento con remdesivir.

Informe a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia. Se desconoce si Veklury o el virus de la COVID-19 pasa a la leche materna o cuáles podrían ser los efectos sobre el bebé o la producción de leche. Su médico le ayudará a decidir si sigue amamantando o si comienza el tratamiento con Veklury. Deberá considerar los posibles beneficios del tratamiento para usted, en comparación con los beneficios y los riesgos para la salud de amamantar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Veklury tenga ningún efecto sobre la capacidad para conducir.

Veklury contiene una ciclodextrina

Este medicamento contiene 3 g de betadex sulfobutileter de sodio en cada dosis de 100 mg de Veklury (6 g en la dosis inicial). Este componente es un *emulsionante de ciclodextrinas* que ayuda a que el medicamento se disperse en el organismo.

3. Cómo se administra Veklury

Un enfermero o un médico le administrará Veklury, a través de un gotero en una vena (*perfusión intravenosa*) durante 30 a 120 minutos, una vez al día. Se le controlará adecuadamente durante el tratamiento.

La dosis recomendada es:

- una dosis única inicial de 200 mg el día 1
- luego dosis diarias de 100 mg comenzando el día 2.

Le administrarán Veklury todos los días **durante al menos 5 días**. Su médico puede prolongar el tratamiento un total de hasta 10 días.

Consulte las *Instrucciones para profesionales sanitarios* que proporcionan detalles sobre cómo se administra la perfusión de Veklury.

Si le administran más o menos Veklury del que debieran

Dado que Veklury solo se lo administra un profesional sanitario, es poco probable que le administren demasiado o muy poco. Si le han administrado una dosis adicional o le ha faltado una, **informe a su enfermero o médico inmediatamente**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en las enzimas hepáticas, llamadas *transaminasas*.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Erupción

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Reacciones alérgicas o reacciones después de la perfusión. Los síntomas pueden ser:
 - Cambios en la tensión arterial o la frecuencia cardíaca
 - Nivel de oxígeno bajo en sangre
 - Temperatura alta
 - Falta de aliento, sibilancias

- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema)
- Erupción
- Sentirse enfermo (náuseas)
- Sudor
- Escalofríos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico o enfermero**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Veklury

- **Antes de su utilización**, este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación.
- **Una vez reconstituido**, Veklury se debe diluir inmediatamente.
- **Una vez diluido**, Veklury se debe utilizar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden conservar hasta 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C o hasta 24 horas en nevera. No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Veklury

- **El principio activo** es remdesivir. Cada vial contiene 100 mg.
- **Los demás componentes** son: betadex sulfobutileter de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión es un polvo de color entre blanco, blanquecino y amarillo que se debe reconstituir y luego diluir en una solución de cloruro sódico antes de la administración mediante perfusión intravenosa. Se suministra en un vial de vidrio transparente de un solo uso.

Veklury está disponible en cajas que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

Escanee el código que aparece a continuación con un dispositivo móvil para obtener **esta información en distintos idiomas**.

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.
Para obtener más información consulte la Ficha técnica.

Instrucciones para los profesionales sanitarios

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión remdesivir

Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de remdesivir en forma de polvo de color entre blanco, blanquecino y amarillo para reconstitución y dilución.

Resumen del tratamiento

Veklury está indicado para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores y que pesen 40 kg o más) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Veklury se debe administrar mediante perfusión intravenosa en un volumen total de 100 ml o 250 ml de cloruro de sodio al 0,9 % durante 30 a 120 minutos.

La pauta posológica recomendada es:

- una dosis única de carga de 200 mg el día 1
- dosis de mantenimiento de 100 mg una vez al día comenzando el día 2.

El tratamiento recomendado es:

- una perfusión **todos los días durante al menos 5 días**. El tratamiento se puede prolongar un total de hasta 10 días.

El polvo se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables y luego diluir en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en condiciones asépticas. Administre la solución diluida inmediatamente.

Se debe comprobar la función hepática y renal de todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y cuando sea clínicamente adecuado durante el tratamiento. La bioquímica sérica, la hematología, la ALT, la AST, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina se deben controlar cuando sea clínicamente adecuado.

Vigile al paciente para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión. Consulte a continuación los detalles sobre la notificación de efectos adversos.

Reconstituir el polvo

Para cada vial de un solo uso, el polvo se debe reconstituir y luego diluir en condiciones asépticas.

- Añada 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables al vial, utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado para cada vial. Esto produce una solución de 5 mg/ml de remdesivir.
 - Deseche el vial si el vacío no arrastra el agua estéril hacia el interior del vial.
- 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 recipiente no tiene defectos.
- La solución solo se debe utilizar si es transparente y no tiene partículas.
- Diluya inmediatamente después de la reconstitución.

Diluir el concentrado con solución de cloruro de sodio

Veklury reconstituido se debe diluir en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en condiciones asépticas.

Utilizando la Tabla 1, decida el volumen de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 1: Instrucciones de dilución

Dosis	Tamaño de la bolsa para perfusión a utilizar	Volumen de solución de cloruro de sodio a extraer y desechar de la bolsa para perfusión	Volumen de Veklury 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: La perfusión de 100 ml solo se debe utilizar en pacientes con restricciones severas de fluidos.

- Extraiga y deseche el volumen requerido de solución de cloruro de sodio de la bolsa para perfusión utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado. Ver Tabla 1.
- Extraiga el volumen requerido de Veklury reconstituido del vial utilizando una jeringa de tamaño adecuado. Ver Tabla 1.
- Transfiera el Veklury reconstituido a la bolsa para perfusión.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- Administre la solución diluida inmediatamente o tan pronto como sea posible después de la preparación. La solución diluida es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C), a partir del momento en que se reconstituye el polvo.

Administrar la perfusión

- Administre la solución diluida durante 30 a 120 minutos a la velocidad descrita en la Tabla 2.
- Una vez finalizada la perfusión, enjuague con al menos 30 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

- La solución diluida no se debe administrar simultáneamente con ningún otro medicamento en la misma vía intravenosa. Se desconoce la compatibilidad de Veklury con soluciones y medicamentos IV distintos del cloruro de sodio.

Tabla 2: Velocidad de perfusión

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

Vigilancia y notificación de efectos adversos

- Vigile al paciente para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión.
- Notifique los efectos adversos a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Conservar Veklury de forma segura

- **Antes de su utilización**, este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. No lo utilice después de la fecha de caducidad que aparece en los viales/las cajas después de las letras CAD.
- Veklury polvo es de color entre blanco, blanquecino y amarillo. El color no afecta a la estabilidad del producto.
- **Una vez reconstituido**, Veklury se debe diluir inmediatamente.
- **Una vez diluido**, Veklury se debe administrar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden conservar hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

No reutilice ni guarde polvo, solución reconstituida o solución diluida de Veklury sin utilizar.

Información en otros idiomas

- Escanee el código que aparece a continuación con un dispositivo móvil para obtener la información en distintos idiomas.

Código QR que se incluirá www.veklury.eu

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.