

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 3 g de betadex sulfobutileter de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

(ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

Tabla 1. Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos

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

Tabla 2. Duración del tratamiento

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Población inmunodeprimida

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

Forma de administración

Para vía intravenosa.

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

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

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

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

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

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

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

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

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

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

NOTA: estudio de interacción realizado en voluntarios sanos.

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

Remdesivir no es un inhibidor clínicamente relevante de CYP3A4, OATP1B1 ni OATP1B3. *In vitro*, remdesivir es un inhibidor de UGT1A1, MATE1, OAT3 y OCT1; sin embargo, no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas con remdesivir y sustratos de estas enzimas o transportadores.

Remdesivir no es un inductor clínicamente relevante de CYP3A4. *In vitro*, remdesivir indujo CYP1A2; sin embargo, no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas con remdesivir y sustratos de CYP1A2.

Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica con remdesivir. La Tabla 6 resume el efecto de remdesivir sobre la farmacocinética de los fármacos estudiados.

Tabla 6. Efecto de remdesivir sobre otros fármacos

| Fármaco administrado de forma concomitante Dosis (mg) | Remdesivir Dosis (mg) | Interacción Cambio de la media geométrica (%) | Recomendación con respecto a la administración concomitante |
|--|--|--|--|
| Midazolam dosis única de 2,5 mg | dosis única de 200 mg | C_{max} ↑29 % ^a AUC_{inf} ↑20 % ^a No se prevé inhibición con la administración concomitante de remdesivir con un sustrato de CYP3A | No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir cuando se administra de forma concomitante con un sustrato de CYP3A |
| Midazolam dosis única de 2,5 mg | dosis única de 200 mg seguida de 100 mg una vez al día (10 dosis) ^b | C_{max} ↑45 % ^c AUC_{inf} ↑30 % ^c No se prevé inducción con la administración concomitante de remdesivir con un sustrato de CYP3A | |

| | | | |
|---|--------------------------|---|--|
| Pitavastatina dosis única de 2 mg | dosis única de 200 mg | C_{max} ↑5 % ^a AUC_{inf} ↑17 % ^a No se prevé inhibición con la administración concomitante de remdesivir con un sustrato de OATP1B1/OATP1B3 | No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir cuando se administra de forma concomitante con un sustrato de OATP1B1/OATP1B3 |
|---|--------------------------|---|--|

NOTA: estudio de interacción realizado en voluntarios sanos.

- Sin efecto = 1,00 (0,80-1,25).
- Administración de midazolam con la última dosis de remdesivir.
- Sin efecto = 1,00 (0,70-1,43).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en la Tabla 7 se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7. Tabla de reacciones adversas

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas

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

Tiempo de protrombina prolongado

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema 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. En un ensayo de farmacología clínica, se administró una dosis única de remdesivir 600 mg durante 30 minutos, equivalente a 3 veces la dosis de carga terapéutica de 200 mg, a 60 sujetos sanos. Se notificaron náuseas y/o vómitos (grados 1-2) en 33 (55 %) sujetos. Un sujeto (2 %) presentó aumentos en la AST y la ALT (grado 4) sin aumento de la bilirrubina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

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

La actividad antiviral de remdesivir fue antagonizada por el fosfato de cloroquina de forma dependiente de la dosis cuando los dos fármacos se incubaron de forma conjunta a concentraciones

clínicamente relevantes en células HEp-2 infectadas con el virus sincitial respiratorio (VSR). Se observaron valores más altos de EC₅₀ de remdesivir con concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina. Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células A549-hACE2, HEp-2 y epiteliales bronquiales humanas normales.

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

Resistencia

En cultivo celular

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

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

En ensayos clínicos

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

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

determinar el efecto de la sustitución de E665K en la susceptibilidad a remdesivir por falta de replicación.

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en pacientes con COVID-19

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

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta 9 días (por un total de hasta 10 días de tratamiento administrado por vía intravenosa) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias bajas. En el ensayo participaron 1.062 pacientes hospitalizados: 159 pacientes (15 %) con enfermedad leve/moderada (15 % en ambos grupos de tratamiento) y 903 pacientes (85 %) con enfermedad grave (85 % en ambos grupos de tratamiento). La enfermedad leve/moderada se definió como $SpO_2 > 94$ % y frecuencia respiratoria < 24 respiraciones/min sin requerir oxígeno suplementario; la enfermedad grave se definió como $SpO_2 \leq 94$ % en el aire ambiente, frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones/min y necesidad de oxígeno o ventilación mecánica. Un total de 285 pacientes (26,8 %) ($n = 131$ recibieron remdesivir) recibieron ventilación mecánica/oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, estratificados en función de la gravedad de la enfermedad en el momento de la inclusión, para recibir remdesivir ($n = 541$) o placebo ($n = 521$), más el tratamiento estándar.

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

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

La variable primaria clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 29 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua. La mediana del tiempo hasta la recuperación fue de

10 días en el grupo de remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,29; (IC del 95 %: 1,12 a 1,49), $p < 0,001$].

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

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

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

La mortalidad a los 29 días en la población general fue del 11,6 % en el grupo de remdesivir en comparación con el 15,4 % en el grupo de placebo (razón de riesgo (hazard ratio): 0,73; [IC del 95 %: 0,52 a 1,03]; $p = 0,07$). En la Tabla 8 se describe un análisis realizado a posteriori de la mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal.

Tabla 8. Resultados de mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal^a al inicio del estudio—Ensayo NIAID ACTT-1

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

a No en un análisis preespecificado.

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

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

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

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

significativas en las tasas de recuperación o las tasas de mortalidad en los grupos de 5 días y 10 días una vez realizado un ajuste de las diferencias entre los grupos al inicio del estudio. La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue del 12 % frente al 14 % en los grupos de tratamiento de 5 y 10 días, respectivamente.

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

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

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

Al inicio del estudio, la edad media era de 50 años (con un 30 % de los pacientes de 60 años de edad o mayores); un 52 % eran hombres, un 80 % blancos, un 8 % negros, un 2 % asiáticos y un 44 % hispanos o latinos; la mediana del índice de masa corporal fue de $30,7 \text{ kg/m}^2$. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus (62 %), obesidad (56 %) e hipertensión (48 %). La mediana de la duración (T1, T3) de los síntomas antes del tratamiento fue de 5 (3,6) días; la mediana de la carga viral fue de $6,3 \log_{10}$ copias/ml al inicio del estudio. Los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio del estudio estuvieron equilibrados en los grupos de tratamiento con remdesivir y el placebo. El análisis exploratorio *a posteriori* de las muestras opcionales de biomarcadores demostró que el 14,8 % de los pacientes fueron positivos en las pruebas serológicas al inicio del estudio y el 37,7 % fueron negativos en las pruebas serológicas (el 47,5 % no otorgó su consentimiento para la obtención opcional de biomarcadores).

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

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

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

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

QT

En un ensayo exhaustivo del intervalo QT/QTc en el que se administró una dosis única de remdesivir 600 mg a 60 sujetos sanos, no se observaron efectos en el intervalo QTc.

Población pediátrica

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

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

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

En la población total del estudio, la mediana de cambio (Q1, Q3) con respecto al inicio en el estado clínico (evaluado en una escala ordinal de 7 puntos desde la muerte [puntuación de 1] hasta el alta hospitalaria [puntuación de 7]) fue de +2,0 (1,0, 4,0) puntos el día 10. Entre los pacientes con una

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

Remdesivir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 93 % (datos *ex vivo*) con una fracción libre que oscila entre el 6,4 % y el 7,4 %. La unión es independiente de la concentración de fármaco en el rango de 1 a 10 μM , sin indicios de saturación de la unión de remdesivir. Después de una dosis única de 150 mg de [^{14}C]-remdesivir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad ^{14}C fue de aproximadamente 0,68 a los 15 minutos del inicio de la perfusión, aumentó con el tiempo alcanzando un cociente de 1,0 a las 5 horas, lo que indica una distribución diferencial de remdesivir y sus metabolitos al plasma o a los componentes celulares de la sangre.

Biotransformación

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

Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [^{14}C]-remdesivir, la media de recuperación total de la dosis fue del 92 %, que se compone de aproximadamente el 74 % y el 18 % recuperado en orina y heces, respectivamente. La mayor parte de la dosis de remdesivir recuperada en la orina fue GS-441524 (49 %), mientras que el 10 % se recuperó como remdesivir. Estos datos indican que el

aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de GS-441524. La mediana de la semivida terminal de remdesivir y GS-441524 fue de aproximadamente 1 y 27 horas, respectivamente.

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

Las exposiciones farmacocinéticas de remdesivir y sus metabolitos en adultos con COVID-19 se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9. Parámetros^a FC de dosis múltiples de remdesivir y los metabolitos (GS-441524 y GS-704277) tras la administración i.v. de remdesivir 100 mg a adultos con COVID-19

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

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

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

b. Estimaciones de la media geométrica

Otras poblaciones especiales

Sexo, raza y edad

Se evaluaron las diferencias farmacocinéticas en las exposiciones de remdesivir en función del sexo, la raza y la edad mediante un análisis farmacocinético poblacional. El sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos (GS-704277 y GS-441524). Las exposiciones farmacocinéticas del metabolito GS-441524 aumentaron ligeramente en los pacientes hospitalizados con COVID-19 ≥ 60 años de edad, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Embarazo

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

Pacientes pediátricos

Se utilizaron modelos de farmacocinética poblacional para remdesivir y sus metabolitos circulantes (GS-704277 y GS-441524), que se desarrollaron utilizando datos combinados de estudios en voluntarios sanos y pacientes adultos y pediátricos con COVID-19, para predecir las exposiciones farmacocinéticas en 50 pacientes pediátricos de ≥ 28 días a < 18 años de edad y que pesaban ≥ 3 kg (estudio GS-US-540-5823) (Tabla 10). Las exposiciones medias geométricas (AUC_{tau}, C_{max} y C_{tau}) para estos pacientes con las dosis administradas fueron mayores para remdesivir (entre 44 % y 147 %), GS-441524 (entre -21 % y 25 %) y GS-704277 (entre 7 % y 91 %) en comparación con las exposiciones medias geométricas en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. No se consideró que los aumentos fueran clínicamente relevantes.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos^a estimados de remdesivir, GS-441524 y GS-704277 en plasma en estado estacionario en pacientes pediátricos y adultos hospitalizados con COVID-19

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

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

b Media geométrica estimada.

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

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) y del excipiente SBECD en sujetos sanos, con insuficiencia renal leve (TFGe 60-89 ml/minuto), insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/minuto), insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/minuto), o con IRT (TFGe <15 ml/minuto) en hemodiálisis o no en hemodiálisis tras una dosis única de hasta 100 mg de remdesivir (Tabla 11); y en un estudio de fase III en pacientes con COVID-19 con función renal gravemente disminuida (TFGe <30 ml/minuto) que recibieron remdesivir 200 mg el Día 1 seguido de 100 mg del Día 2 al Día 5 (Tabla 12).

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

Tabla 11. Comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos^a de una dosis única de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) entre sujetos adultos con función renal disminuida^b (insuficiencia renal leve, moderada, grave e IRT) y sujetos adultos^a con función renal normal

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

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

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

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos^a de remdesivir y sus metabolitos (GS-441524 y GS-704277) tras la administración i.v. de remdesivir (200 mg el día 1 seguidos de 100 mg al día los días 2-5) a adultos con COVID-19 y función renal gravemente disminuida (TFGe <30 ml/min/1,73 m²)

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

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

Insuficiencia hepática

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

Hospitalización

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

Interacciones

In vitro:

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

Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A4, pero no CYP2B6.

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

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

Remdesivir inhibió OAT3, MATE1, OCT1, OATP1B1 y OATP1B3. A concentraciones fisiológicamente adecuadas, remdesivir y sus metabolitos no inhibieron la P-gp y el BCRP (ver sección 4.5).

In vivo:

Según los estudios de interacción farmacológica con remdesivir, no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente significativas con sustratos de CYP1A2, CYP3A4 (incluyendo dexametasona), UGT1A1, MATE1, OAT3, OCT1, OATP1B1 y OATP1B3.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

Tras la administración intravenosa (bolo lento) de remdesivir a monos Rhesus y ratas, se produjo toxicidad renal grave después de tratamientos de corta duración. En monos Rhesus machos a niveles de dosis de 5, 10 y 20 mg/kg/día durante 7 días dio como resultado, en todos los niveles de dosis, un aumento en el nitrógeno ureico medio y un aumento en la creatinina media, atrofia tubular renal y basofilia y cilindros, y la muerte imprevista de un animal a un nivel de dosis de 20 mg/kg/día. En ratas, los niveles de dosis de >3 mg/kg/día durante hasta 4 semanas dieron como resultado datos indicativos de lesión y/o disfunción renal. Las exposiciones sistémicas (AUC) del metabolito circulante predominante de remdesivir (GS-441524) fueron 0,1 veces (monos a 5 mg/kg/día) y 0,3 veces (ratas a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos después de la administración intravenosa a la dosis recomendada en humanos (DRH).

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

4 años

Solución reconstituida y diluida para perfusión

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere precauciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño de envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Preparación de remdesivir solución para perfusión

Reconstitución

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

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

Dilución

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

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

- Utilizando la Tabla 13, determine el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 13. 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 13.
- Extraiga el volumen requerido de remdesivir reconstituido utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 13. Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial de remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de remdesivir reconstituido a la bolsa para perfusión seleccionada.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución preparada es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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

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

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

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1459/002

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

Fecha de la primera autorización: 03/julio/2020

Fecha de la última renovación: 12/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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**

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.

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).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

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 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.

Si le han recetado Veklury a su hijo, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su hijo (en este caso, cuando lea “usted” sustitúyalo por “su hijo”).

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 de Veklury 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 ayudarle a mejorar más rápido.

Veklury se administrará para tratar la COVID-19 en:

- adultos y niños de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg) que tienen neumonía, y que necesitan oxígeno adicional para ayudarles a respirar, pero que no están recibiendo ventilación artificial (en la que se utilizan medios mecánicos para, al inicio del tratamiento, ayudar o reemplazar la respiración espontánea).
- adultos y niños (que pesen al menos 40 kg) que no necesitan oxígeno adicional para ayudarles a respirar y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

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 renales.** Su médico puede vigilarle si tiene problemas renales para garantizar su seguridad.
- **si está inmunodeprimido.** Su médico puede controlar más de cerca si su sistema inmunitario no funciona correctamente para asegurarse de que el tratamiento está funcionando.

Reacciones después de la perfusión

Veklury puede producir reacciones alérgicas después de y durante la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas (reacciones alérgicas repentinas potencialmente mortales). Se han observado reacciones alérgicas en raras ocasiones. Para las reacciones anafilácticas, la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles. 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
- Náuseas
- Vómitos
- Sudor
- Escalofríos

→ **Informe a su médico o enfermero inmediatamente** si observa alguno de estos efectos.

Análisis de sangre antes y durante el tratamiento

Si se le ha recetado Veklury, se le pueden realizar análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento. A los pacientes que estén en tratamiento con Veklury se les puede realizar análisis de sangre durante su tratamiento según lo determinen sus profesionales sanitarios. Estos análisis son para detectar problemas renales.

Niños y adolescentes

Veklury no se debe administrar a niños menores de 4 semanas de edad ni a niños que pesen menos de 3 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 hidroxicloroquina al mismo tiempo que Veklury.

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

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 primer trimestre del embarazo. Veklury solo se debe administrar si los posibles beneficios del tratamiento superan los posibles riesgos para la madre y el feto. **Hable con su médico sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Veklury.**

Informe a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia. Veklury pasa a la leche materna en cantidades muy pequeñas. Debido a que la experiencia con el uso durante la lactancia es limitada, debe hablar minuciosamente con su médico si debe continuar o interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Veklury.

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.

Veklury contiene sodio

Este medicamento contiene 212 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada 100 mg. Esto equivale al 10,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

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.

Dosis recomendada en adultos y niños

| | Adultos | Niños (que pesen al menos 40 kg) | Niños de al menos 4 semanas de edad (que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg) |
|---|---------|----------------------------------|--|
| Día 1 (dosis única inicial) | 200 mg | 200 mg | 5 mg por kg de peso corporal |
| A partir del día 2 (una vez al día) | 100 mg | 100 mg | 2,5 mg por kg de peso corporal |

Duración del tratamiento

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

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 deben

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.

Algunos efectos adversos pueden ser o pueden llegar a ser graves:

Raros

(pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Reacciones alérgicas después de o durante 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
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Sudor
 - Escalofríos

Frecuencia no conocida

(la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones anafilácticas, shock anafiláctico (reacciones alérgicas repentinas potencialmente mortales)

Los síntomas son los mismos que los de las reacciones alérgicas, sin embargo, la reacción es más grave y requiere asistencia médica de forma inmediata.

- Bradicardia sinusal (el corazón late más lentamente de lo normal)

→ **Informe a su médico o enfermero inmediatamente** si observa alguno de estos efectos.

Otros efectos adversos:

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*
- Los análisis de sangre pueden mostrar que la sangre tarda más en coagularse.

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Erupción

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

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- **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 24 horas a una temperatura inferior a 25 °C o hasta 48 horas en nevera. No deje pasar más de 48 horas entre la dilución y la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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 de sodio 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 SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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 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 (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

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 se utiliza para el tratamiento de la COVID-19 en:

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

Veklury se debe administrar mediante perfusión intravenosa en un volumen total de 25 ml, 50 ml, 100 ml o 250 ml de cloruro de sodio al 0,9 % durante 30 a 120 minutos.

Tabla 1. Dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos

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

Tabla 2. Duración del tratamiento

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

El polvo se debe reconstituir con agua estéril 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.

Según sea clínicamente adecuado, se debe determinar la función renal de los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y mientras lo reciben.

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, e introduzca la aguja en el centro del tapón del 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.
- Utilice solamente **agua estéril** para preparaciones inyectables para reconstituir remdesivir polvo.
- Agite inmediatamente el vial durante 30 segundos.
- Deje que el contenido del vial se asiente durante 2 a 3 minutos. Se debe formar una solución transparente.
- Si el contenido del vial no se ha disuelto completamente, agite el vial de nuevo durante 30 segundos y deje que el contenido se asiente durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimiento según sea necesario hasta que el contenido del vial se disuelva completamente.
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del 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.

Instrucciones de dilución para pacientes adultos y pediátricos que pesen al menos 40 kg

Utilizando la Tabla 3, decida el volumen de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

Tabla 3. 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 3.
- Extraiga el volumen requerido de Veklury reconstituido del vial utilizando una jeringa de tamaño adecuado. Ver Tabla 3.
- 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 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Instrucciones de dilución para pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg

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

Administrar la perfusión

- Es posible utilizarlo en condiciones de reacciones de hipersensibilidad graves, como la anafilaxia.
- Administre la solución diluida durante 30 a 120 minutos a la velocidad descrita en la Tabla 4 o en la Tabla 5.
- 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 4. Velocidad de perfusión en pacientes adultos y pediátricos que pesen 40 kg o más

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

Tabla 5. Velocidad de perfusión en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg, pero menos de 40 kg

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

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

Vigilancia y notificación de efectos adversos

- Para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión vigile al paciente según las prácticas médicas locales.
- 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.

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 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 48 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: .