República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5531-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-29398250-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-29398250-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada VEKLURY / REMDESIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 1 VIAL DE 20 ml (5mg/ml) DE CONCENTRADO DE REMDESIVIR – 1 VIAL DE 100 mg DE REMDESIVIR; aprobado por Certificado N° 59.330.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VEKLURY / REMDESIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 1 VIAL DE 20 ml (5mg/ml) DE CONCENTRADO DE REMDESIVIR – 1 VIAL DE 100 mg DE REMDESIVIR; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: 1 VIAL DE 20 ml (5mg/ml): IF-2021-55715310-APN-DERM#ANMAT - 1 VIAL DE 100 mg: IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.330, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-29398250-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.28 22:51:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.28 22:51:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VEKLURY™ / REMDESIVIR 20 ml (5 mg / ml)

Concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada, uso exclusivo hospitalario

VEKLURY™ / REMDESIVIR 20 ml (5 mg / ml)

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de remdesivir.
Cada ml de concentrado contiene 5 mg de remdesivir.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 6 g de éter sulfobutilico de beta ciclodextrina sódica y agua para inyectables c.s.

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Solución acuosa concentrada transparente, de incolora a amarilla.

Indicaciones terapéuticas

VEKLURY está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antiviral de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AB.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Actividad antiviral

Remdesivir mostró actividad *in vitro* frente a un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas a una concentración efectiva del 50 % (CE_{50}) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. Los valores de EC_{50} de remdesivir frente al SARS-CoV-2 en células Vero fueron 137 nM a las 24 horas y 750 nM a las 48 horas después del tratamiento. La actividad antiviral de remdesivir fue antagonizada por el fosfato de cloroquina de forma dependiente de la dosis cuando los dos fármacos se incubaron de forma conjunta a concentraciones clínicamente relevantes en células HEp-2 infectadas con el virus sincitial respiratorio (VSR). Se observaron valores más altos de EC_{50} de remdesivir con concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina. Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células epiteliales bronquiales humanas normales.

Resistencia

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

No se ha evaluado hasta la fecha el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir en cultivos celulares. No se dispone de datos clínicos sobre el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en pacientes con COVID-19

Estudio ACTT-1 del NIAID (CO-US-540-5776)
El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta 9 días (por un total de hasta 10 días de tratamiento administrado por vía intravenosa) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias bajas. En el ensayo participaron 1.063 pacientes hospitalizados: 120 pacientes (11,3 %) con enfermedad leve/moderada (definida como SpO_2 >94 % y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin oxígeno suplementario) y 943 pacientes (88,7 %) con enfermedad grave (definida como SpO_2 ≤94 % en el aire ambiente o frecuencia respiratoria ≥24 respiraciones/min y que requieren oxígeno suplementario o soporte de respiración asistida mecánica). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, estratificados en función de la gravedad de la enfermedad en el momento de la inclusión, para recibir remdesivir (n = 541) o placebo (n = 522), más el tratamiento estándar.

La media de edad al inicio fue de 59 años y el 36 % de los pacientes tenían 65 años o más. El 64 % eran hombres, el 53 % eran blancos, el 21 % eran negros y el 13 % eran asiáticos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (49,6 %), obesidad (37,0 %), diabetes mellitus de tipo 2 (29,7 %) y coronariopatía (11,6 %).

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

La variable principal clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua. En un análisis realizado después de haber realizado el seguimiento a todos los pacientes durante 14 días, la mediana del tiempo hasta la recuperación en la población general fue de 11 días en el grupo de remdesivir en comparación con el grupo de

IF-2021-57715310-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

placebo [índice de tasa de recuperación: 1,32; (IC del 95 %: 1,12 a 1,55), p <0,001]. El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,37; (IC del 95 %: 1,15 a 1,63]; Tabla 1). Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).

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

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

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

No hubo diferencias en la eficacia en pacientes aleatorizados durante los primeros 10 días después de la aparición de los síntomas en comparación con aquellos con síntomas durante más de 10 días.
El beneficio clínico de remdesivir fue más evidente en pacientes que recibieron oxígeno, sin embargo, no en aquellos que recibieron ventilación, en el día 1 [índice de tasa de recuperación 1,47 (IC del 95 %: 1,17 a 1,84)]. En los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica o ECMO el día 1, no se observó diferencia en la tasa de recuperación entre los grupos de tratamiento (0,95 [IC del 95 %: 0,64 a 1,42]).

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 2 se describe un análisis realizado a posteriori de la mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal.

Tabla 2: 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
Tasa de riesgo [b]	0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)	

ECMO = Oxigenación por membrana extracorpórea
a. No en un análisis preespecificado.
b. La tasa de riesgo para los subgrupos de puntuación ordinal al inicio del estudio proceden de modelos de riesgos proporcionales de Cox no estratificados.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de remdesivir se han investigado en voluntarios sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con COVID-19.

Absorción

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

Distribución

Remdesivir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 88 %. La unión a proteínas de GS-441524 fue baja (2 % de unión) en plasma humano. Después de una dosis única de 150 mg de [^{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. La escisión de fosforamidato seguida de la fosforilación forma el trifosfato activo, GS-443902. La desfosforilación de todos los metabolitos fosforilados puede dar lugar a la formación del metabolito nucleósido GS-441524 que, por sí mismo, no se vuelve a fosforilar de forma eficiente. El estudio de balance de masas en seres humanos también indica la presencia de un metabolito principal (M27) no identificado actualmente en plasma.

Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [^{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.

Otras poblaciones especiales

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

Pacientes pediátricos
No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes pediátricos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

Remdesivir inhibió CYP3A4 *in vitro*. A concentraciones fisiológicamente adecuadas (estado estacionario), remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277 no inhibieron CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*. Sin embargo, remdesivir puede inhibir transitoriamente CYP2B6, 2C8, 2C9 y 2D6 el primer día de administración. No se estudió la relevancia clínica de esta inhibición. No se estudió el potencial de inhibición dependiente del tiempo de las enzimas CYP450 por remdesivir.

Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A4, pero no CYP2B6 *in vitro*.

Los datos *in vitro* indican que no se produce inhibición clínicamente relevante de UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 por remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277.

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

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

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 (rata a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH). Se demostró que el metabolito principal no identificado (M27) estaba presente en el plasma humano. Se desconoce la exposición a M27 en monos Rhesus y ratas. Por lo tanto, los estudios en animales pueden no ser informativos de los posibles riesgos asociados a este metabolito.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

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

Posología y forma de administración

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente.

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:
- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años de edad.

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

Insuficiencia hepática
No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Forma de administración

Para vía intravenosa.

Remdesivir se administra mediante perfusión intravenosa tras su dilución.

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración (ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones)

Tabla 3: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir concentrado para solución para perfusión diluido

Volumen de la bolsa para perfusión	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

Preparación de remdesivir solución para perfusión

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

Extraiga el número necesario de viales de un solo uso de su lugar de almacenamiento. Para cada vial:
- Deje que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del recipiente no tiene defectos y que el concentrado para solución para perfusión no tiene partículas.
- Utilizando la Tabla 4, determine el volumen de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

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

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

- Extraiga y deseche el volumen requerido de cloruro de sodio 9 mg/ml de la bolsa según la Tabla 4 utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Extraiga el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión del vial de remdesivir utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 4.
  - Tire del vástago del émbolo de la jeringa hacia atrás para llenar la jeringa con aproximadamente 10 ml de aire.
  - Inyecte el aire en el vial para la inyección de remdesivir por encima del nivel de la solución.
  - Invierta el vial y extraiga el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión en la jeringa. Se necesita más fuerza para extraer los últimos 5 ml de solución.
- Deseche cualquier solución no utilizada que quede en el vial de remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de remdesivir concentrado para solución para perfusión a la bolsa para perfusión.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución para perfusión diluida preparada es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 horas en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

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

Eliminación

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Excipientes

Remdesivir contiene éter sulfobutilico de beta ciclodextrina sódica que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

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

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

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

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas *in vitro.* Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A *in vitro*. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 5 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 5: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	erupción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas
En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio

IF-2021-55715310-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [≥1,25 veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥3 (≥5,0 veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE).

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.

Precauciones especiales de conservación

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

Solución diluida para perfusión
Antes de diluirlo, deje que la solución concentrada alcance la temperatura ambiente.
Conservar la solución diluida de remdesivir para perfusión hasta 4 horas a temperatura ambiente (entre 20°C y 25 °C) o 24 horas en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Remdesivir se debe diluir en solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) antes de ser administrado mediante perfusión intravenosa durante 30 a 120 minutos.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Elaborado en Gilead Sciences, Inc.; 1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA.

Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI –C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.330

Fecha de última revisión: …../……

Gilead Sciences Ireland UC.

AR-JAN21-EU-DEC20

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55715310-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-29398250- GADOR - Prospectos 5 mg - Certificado N59.330.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.22 17:38:45 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.22 17:38:46 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VEKLURY™ /REMDESIVIR 100mg
Polvo para concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta archivada, uso exclusivo hospitalario

VEKLURY™ /REMDESIVIR 100mg

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 éter sulfobutilico de beta ciclodextrina sódica.

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

Indicaciones terapéuticas

VEKLURY está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antiviral de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AB.

Mecanismo de acción

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral.

Actividad antiviral

Remdesivir mostró actividad *in vitro* frente a un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas a una concentración efectiva del 50 % (CE_{50}) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. Los valores de EC_{50} 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

IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de la dosis cuando los dos fármacos se incubaron de forma conjunta a concentraciones clínicamente relevantes en células HEp-2 infectadas con el virus sincitial respiratorio (VSR). Se observaron valores más altos de EC_{50} de remdesivir con concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina. Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células epiteliales bronquiales humanas normales.

Resistencia

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

No se ha evaluado hasta la fecha el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir en cultivos celulares. No se dispone de datos clínicos sobre el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos clínicos en pacientes con COVID-19

Estudio ACTT-1 del NIAID (CO-US-540-5776)
El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta 9 días (por un total de hasta 10 días de tratamiento administrado por vía intravenosa) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias bajas. En el ensayo participaron 1.063 pacientes hospitalizados: 120 pacientes (11,3 %) con enfermedad leve/moderada (definida como SpO_2 >94 % y frecuencia respiratoria <24 respiraciones/min sin oxígeno suplementario) y 943 pacientes (88,7 %) con enfermedad grave (definida como SpO_2 ≤94 % en el aire ambiente o frecuencia respiratoria ≥24 respiraciones/min y que requieren oxígeno suplementario o soporte de respiración asistida mecánica). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, estratificados en función de la gravedad de la enfermedad en el momento de la inclusión, para recibir remdesivir (n = 541) o placebo (n = 522), más el tratamiento estándar.

La media de edad al inicio fue de 59 años y el 36 % de los pacientes tenían 65 años o más. El 64 % eran hombres, el 53 % eran blancos, el 21 % eran negros y el 13 % eran asiáticos. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (49,6 %), obesidad (37,0 %), diabetes mellitus de tipo 2 (29,7 %) y coronariopatía (11,6 %).

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

La variable principal clínica fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua. En un análisis realizado después de haber realizado el seguimiento a todos los pacientes durante 14 días, la mediana del tiempo hasta la recuperación en la población general fue de 11 días en el grupo de remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,32; (IC del 95 %: 1,12 a 1,55), p <0,001]. El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,37; (IC del 95 %: 1,15 a 1,63]; Tabla 1). Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

No hubo diferencias en la eficacia en pacientes aleatorizados durante los primeros 10 días después de la aparición de los síntomas en comparación con aquellos con síntomas durante más de 10 días.
El beneficio clínico de remdesivir fue más evidente en pacientes que recibieron oxígeno, sin embargo, no en aquellos que recibieron ventilación, en el día 1 [índice de tasa de recuperación 1,47 (IC del 95 %: 1,17 a 1,84)]. En los pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica o ECMO el día 1, no se observó diferencia en la tasa de recuperación entre los grupos de tratamiento (0,95 [IC del 95 %: 0,64 a 1,42]).

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 2 se describe un análisis realizado a posteriori de la mortalidad a los 29 días mediante escala ordinal.

Tabla 2: 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
Tasa de riesgo [b]	0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)	

ECMO = Oxigenación por membrana extracorpórea
a. No en un análisis preespecificado.
b. La tasa de riesgo para los subgrupos de puntuación ordinal al inicio del estudio proceden de modelos de riesgos proporcionales de Cox no estratificados.

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

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de remdesivir se han investigado en voluntarios sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con COVID-19.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Absorción

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

Distribución

Remdesivir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 88 %. La unión a proteínas de GS-441524 fue baja (2 % de unión) en plasma humano. Después de una dosis única de 150 mg de [^{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. La escisión de fosforamidato seguida de la fosforilación forma el trifosfato activo, GS-443902. La desfosforilación de todos los metabolitos fosforilados puede dar lugar a la formación del metabolito nucleósido GS-441524 que, por sí mismo, no se vuelve a fosforilar de forma eficiente. El estudio de balance de masas en seres humanos también indica la presencia de un metabolito principal (M27) no identificado actualmente en plasma.

Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [^{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.

Otras poblaciones especiales

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

Pacientes pediátricos
No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes pediátricos.

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

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

IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Remdesivir inhibió CYP3A4 *in vitro*. A concentraciones fisiológicamente adecuadas (estado estacionario), remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277 no inhibieron CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*. Sin embargo, remdesivir puede inhibir transitoriamente CYP2B6, 2C8, 2C9 y 2D6 el primer día de administración. No se estudió la relevancia clínica de esta inhibición. No se estudió el potencial de inhibición dependiente del tiempo de las enzimas CYP450 por remdesivir.

Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A4, pero no CYP2B6 *in vitro*.

Los datos *in vitro* indican que no se produce inhibición clínicamente relevante de UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 o 2B7 por remdesivir o sus metabolitos GS-441524 y GS-704277.

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

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

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 (rata a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH). Se demostró que el metabolito principal no identificado (M27) estaba presente en el plasma humano. Se desconoce la exposición a M27 en monos Rhesus y ratas. Por lo tanto, los estudios en animales pueden no ser informativos de los posibles riesgos asociados a este metabolito.

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

Posología y forma de administración

El uso de remdesivir se limita a los centros sanitarios en los que los pacientes pueden ser controlados adecuadamente

Posología

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes de 12 años de edad y mayores y que pesen al menos 40 kg es:

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis de remdesivir en pacientes mayores de 65 años

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

Insuficiencia hepática
No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Para vía intravenosa.

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

No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del medicamento antes de la administración, (ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones)

IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3: Velocidad de perfusión recomendada – para remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido y diluido

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

Preparación de remdesivir solución para perfusión

Reconstitución

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

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

Dilución

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

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

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

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

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

- Extraiga y deseche el volumen requerido de cloruro de sodio 9 mg/ml de la bolsa utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado según la Tabla 4.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Extraiga el volumen requerido de remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 4. Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial de remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión reconstituido a la bolsa para perfusión seleccionada.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución preparada es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 24 horas en heladera (entre 2 °C y 8 °C) (incluido cualquier momento antes de la dilución en líquidos para perfusión intravenosa).

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

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Se han observado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión durante y después de la administración de remdesivir. Los signos y los síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, pirexia, disnea, sibilancia, angioedema, erupción, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofrío. Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos, para prevenir potencialmente estos signos y síntomas. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración de remdesivir e inicie el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas

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

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

Insuficiencia renal

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

IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Excipientes

Remdesivir contiene éter sulfobutilico de beta ciclodextrina sódica, que se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida, lo que puede posiblemente afectar negativamente a la función renal. Por lo tanto, no se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir

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

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

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

Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos

In vitro, remdesivir es un inhibidor de CYP3A4, OATP1B1 y OATP1B3. No se ha establecido la relevancia clínica de estas interacciones farmacológicas *in vitro.* Remdesivir puede aumentar de forma transitoria las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de CYP3A o de OATP 1B1/1B3. No hay datos disponibles, sin embargo, parece indicar que los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 o sustratos de OATP 1B1/1B3 se deben administrar al menos 2 horas después de remdesivir. Remdesivir indujo CYP1A2 y potencialmente CYP3A *in vitro*. La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia.

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

IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es la 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 5 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000).

Tabla 5: Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	hipersensibilidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Frecuencia	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	erupción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas
En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado ≥3 de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [≥1,25 veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥3 (≥5,0 veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado ≥3 de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 7 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE).

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Precauciones especiales de conservación

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30ºC.

Solución reconstituida y diluida para perfusión
Una vez reconstituido, VEKLURY se debe diluir inmediatamente. Conservar la solución diluida de remdesivir para perfusión hasta 4 horas a una temperatura ambiente (entre 20-25°C) o 24 horas en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 24 horas entre la dilución y la administración.

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

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.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Elaborado en Jubilant HollisterStier, LLC, 3525 N. Regal Street, Spokane, WA 99207, USA; Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr Highway, Greenville, NC 27834, USA; Hospira, Inc. 1776 North Centennial Drive, McPherson, KS 67460, USA.

Comercializado y Distribuido por GADOR S.A.
Darwin 429 - C1414CUI –C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.
Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. en Ciencias Farmacéuticas.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.330
Fecha de última revisión: ……../……...

Gilead Sciences Ireland UC.

AR-JAN21-EU-DEC20

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-55715158-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 22 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-29398250- GADOR - Prospectos 100 mg - Certificado N59.330

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.22 17:38:28 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.22 17:38:29 -03:00