



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-112460297-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-112460297-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de una nueva indicación con sus nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VEKLURY / REMDESIVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, REMDESIVIR 100 mg; 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 N°: 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VEKLURY / REMDESIVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, REMDESIVIR 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-128450315-APN-DERM#ANMAT; con la actualización de indicaciones como se detalla a continuación: 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.

ARTICULO 2°.- 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 3°.- 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-2022-112460297-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.11.29 06:31:28 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.29 06:31:29 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO****VEKLURY™/REMDESIVIR 100 mg  
Polvo para concentrado para solución para perfusión****Venta bajo receta archivada, uso exclusivo hospitalario****COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene:

Remdesivir\* .....100 mg

*Excipientes:*

Eter sulfobutílico de beta ciclodextrina sódica.....3146 mg

\*Después de la reconstitución, cada vial contiene 5 mg/ml de solución de Remdesivir.

**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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**

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

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

Remdesivir mostró actividad *in vitro* frente a un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas a una concentración efectiva del 50 % (CE<sub>50</sub>) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. Remdesivir inhibió la replicación del SARS-CoV-2 en las líneas celulares epiteliales pulmonares humanas continuas Calu-3 y A549-hACE2 con valores de CE<sub>50</sub> de 280 nM después de 72 horas de tratamiento y 115 nM después de 48 horas de tratamiento,

respectivamente. Los valores de  $CE_{50}$  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  $CE_{50}$  de remdesivir con concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina. Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células A549-hACE2, HEp-2 y epiteliales bronquiales humanas normales.

Según las pruebas *in vitro*, remdesivir mantuvo una actividad antiviral similar (cambio <2,5 veces) frente a aislamientos clínicos de variantes del SARS-CoV-2 que contienen la sustitución P323L en la polimerasa viral que incluye las variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Épsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) y Zeta (P.2) en comparación con los aislados del linaje anterior del SARS-CoV-2 (linaje A). En el caso de los aislamientos clínicos de las variantes Delta (B.1.617.2) y Ómicron (B.1.1.529 sublinajes BA.1 y BA.2), remdesivir también mantuvo la actividad antiviral (cambio <0,6 veces) en relación con los aislados del linaje A del SARS-CoV-2. La actividad antiviral de remdesivir contra las variantes del SARS-CoV-2 se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1: Actividad antiviral de remdesivir frente a aislados clínicos de variantes del SARS-CoV-2**

Linaje del SARS-CoV-2	País en el que se identifica por primera vez	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones clave	$CE_{50}$ de remdesivir (nM)	Número de veces del cambio en la sensibilidad	Cambio en la sensibilidad
A	EE. UU.	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Reino Unido	Alfa	P323L	192	1,58	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.351	Sudáfrica	Beta	P323L	141	1,19	Sin cambio <sup>a</sup>
P.1	Brasil	Gamma	P323L	97	0,82	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.617.2	India	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.429	EE. UU.	Épsilon	P323L	210	1,94	Sin cambio <sup>a</sup>
P.2	Brasil	Zeta	P323L	151	1,17	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.526	EE. UU.	Iota	P323L	258	2,33	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.617.1	India	Kappa	P323L	77	0,63	Sin cambio <sup>a</sup>
C.37	Perú	Lambda	P323L	175	1,37	Sin cambio <sup>a</sup>
B.1.1.529	Sudáfrica	Ómicron				
BA.1			P323L	44	0,45	Sin cambio <sup>a</sup>
BA.2			P323L	25	0,23	Sin cambio <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Número de veces de cambio: <2,5- no es significativo. Todas las variantes no muestran reducción en la susceptibilidad.

## Resistencia

### En cultivo celular

Se han seleccionado en cultivo celular aislados del SARS-CoV-2 con susceptibilidad 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  $CE_{50}$  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 susceptibilidad 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 susceptibilidad 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 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 remdesivir y en cultivo celular 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 susceptibilidad 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 VEKLURY en comparación con el placebo. En 2 pacientes tratados con VEKLURY, 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 VEKLURY que se asociaran con 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  $\geq 24$  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 principal 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 (cociente 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<sup>a</sup> al inicio del estudio– Ensayo NIAID ACTT-1**

	Puntuación ordinal al inicio del estudio			
	5		6	
	Requerían oxígeno de bajo flujo		Requerían oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva	
	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)
Mortalidad a los 29 días	4.1	12.8	21.8	20.6
Cociente de riesgo <sup>b</sup>	0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)	

a. No en un análisis preespecificado.

b. Los cocientes de riesgo para los subgrupos de puntuación ordinal al inicio del estudio proceden de modelos de riesgos proporcionales de Cox no estratificados.

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

Un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio 5773) con pacientes de al menos 12 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada, saturación de oxígeno  $\leq 94$  % en el aire ambiente y pruebas radiológicas de neumonía comparó a 200 pacientes que recibieron remdesivir durante 5 días con 197 pacientes que recibieron remdesivir durante 10 días. Todos los pacientes recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg una vez al día en los días siguientes, más el tratamiento de referencia. El criterio de valoración principal 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  $\geq$  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  $\geq$  60 años) y la región (EE. UU. frente a fuera de los EE. UU.) para recibir remdesivir (n = 279) o el placebo (n = 283), más el tratamiento de referencia.

Al inicio del estudio, la edad media era de 50 años (con un 30 % de los pacientes de 60 años de edad o mayores); un 52 % eran hombres, un 80 % blancos, un 8 % negros, un 2 % asiáticos y un 44 % hispanos o latinos; la mediana del índice de masa corporal fue de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. 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<sub>10</sub> 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.

### QT

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

### Población pediátrica

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

Los pacientes que pesaban  $\geq 40$  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  $\geq 3$  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, 17); 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  $\leq 5$  puntos al inicio, la proporción que presentó una mejora  $\geq 2$  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.

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

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



### Distribución

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

### Biotransformación

Remdesivir se metaboliza ampliamente dando lugar al análogo de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-443902 (formado intracelularmente). La vía de activación metabólica implica la hidrólisis por esterasas, lo que da lugar a la formación del metabolito intermedio, GS-704277. La escisión de fosoramidato 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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*

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  $\geq 28$  días a  $< 18$  años de edad y que pesaban  $\geq 3$  kg (estudio GS-US-540-5823) (Tabla 3). Las exposiciones medias geométricas ( $\text{AUC}_{\text{tau}}$ ,  $\text{C}_{\text{máx}}$  y  $\text{C}_{\text{tau}}$ ) 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 3: Parámetros farmacocinéticos<sup>a</sup> estimados de remdesivir, GS-441524 y GS-704277 en plasma en estado estacionario en pacientes pediátricos y adultos hospitalizados con COVID-19**

Parámetros Media <sup>b</sup>	Pacientes pediátricos					Pacientes adultos
	Cohorte 1	Cohorte 8	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	

	De 12 a < 18 años de edad y que pesen $\geq 40$ kg (N = 12)	< 12 años de edad y que pesen $\geq 40$ 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)	hospitalizados (N = 277)
<b>Remdesivir</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	3910	3920	5680	5530	4900	2650
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	2470	2280	3500	3910	2930	1590
<b>GS-441524</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	197	162	181	158	202	170
AUC <sub>tau</sub> (h•ng/ml)	3460	2640	2870	2400	2770	3060
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	98,3	76,2	73,8	69,4	78,4	78,4
<b>GS-704277</b>						
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	307	278	423	444	390	233
AUC <sub>tau</sub> (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

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

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

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

## Posología y forma de administración

Se debe controlar a los pacientes mientras reciben tratamiento con remdesivir.

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 4: 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)
<b>Día 1 (dosis única de carga)</b>	200 mg	200 mg	5 mg/kg
<b>A partir del día 2 (una vez al día)</b>	100 mg	100 mg	2,5 mg/kg

**Tabla 5: 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 <b>neumonía que requieren oxígeno suplementario</b>	Todos los días durante <b>al menos 5 días y no más de 10 días.</b>	Todos los días durante <b>al menos 5 días y no más de 10 días.</b>	Todos los días hasta un <b>total de 10 días.</b>
Pacientes que <b>no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave</b>	Todos los días durante <b>3 días</b> ; 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 <b>3 días</b> ; 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 aplica.

### 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)  $\geq 30$  ml/min han recibido remdesivir sin realizar un ajuste de la dosis para el tratamiento de la COVID-19. No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe  $< 30$  ml/min

#### *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 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.

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)

**Tabla 6: 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 7: 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 <sup>a</sup>
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.

Preparación de remdesivir solución para perfusión*Reconstitución*

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

- Reconstituya asépticamente remdesivir polvo para concentrado para solución para perfusión añadiendo 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado por vial.
  - Deseche el vial si el vacío no arrastra el agua estéril para preparaciones inyectables hacia el interior del vial.

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

#### Dilución

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

- Utilizando la Tabla 8, determine el volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a extraer de la bolsa para perfusión.

**Tabla 8: 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 8.
- Extraiga el volumen requerido de remdesivir reconstituido utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 8. 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 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.

#### 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. 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.

### Elevaciones de las transaminasas

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

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

### 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.

### 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.

### 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

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.

### **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 hidroxiclороquina.

### 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.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas. 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. No se debe utilizar remdesivir durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con este.



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

#### Lactancia

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

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

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

#### Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles sobre el efecto de remdesivir en la fertilidad. En ratas macho, no se observó ningún efecto sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con remdesivir. En ratas hembras, sin embargo, se observó un deterioro de la fertilidad. 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 9 se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 9: Lista tabulada de reacciones adversas**

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raras	hipersensibilidad
Frecuencia no conocida	reacción anafiláctica, shock anafiláctico
<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 hepato biliares</i>	
Muy frecuentes	transaminasas elevadas

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	erupción
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes	tiempo de protrombina prolongado
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
Raras	reacción relacionada con la perfusión

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Transaminasas elevadas*

En estudios en voluntarios sanos, los aumentos en la ALT, la aspartato aminotransferasa (AST) o ambos en sujetos que recibieron remdesivir fueron de grado 1 (10 %) o de grado 2 (4 %). En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado ( $\geq 1,25$  x límite superior de la normalidad [LSN]) de AST elevada y ALT elevada en un 33 % y 32 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir en comparación con un 44 % y 43 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron placebo. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  ( $\geq 5,0$  x LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 6 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir en comparación con un 8 % y 6 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron placebo. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 (n = 200) o 10 días (n = 197), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 (n = 191) o 10 días (n = 193) en comparación con el tratamiento de referencia (n = 200), se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado de AST elevada y ALT elevada en un 32 % y 33 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir, y en un 33 % y 39 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia. Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  de AST elevada y ALT elevada en un 2 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir y en un 6 % y 8 %, respectivamente, que recibieron el tratamiento de referencia.

##### *Tiempo de protrombina prolongado*

En un estudio clínico (ACTT-1 del NIAID) de pacientes con COVID-19, la incidencia del tiempo de protrombina prolongado o IIN (predominantemente Grados 1-2) fue mayor en los sujetos que recibieron remdesivir en comparación con el placebo, sin que se observaran diferencias en la incidencia de episodios hemorrágicos entre los dos grupos. Se debe controlar el tiempo de protrombina mientras se recibe remdesivir cuando sea clínicamente adecuado.

En el estudio GS-US-540-9012, la incidencia de aumento del tiempo de protrombina o IIR fue similar en pacientes tratados con remdesivir en comparación con el placebo.

##### *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. 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 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](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273.

**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.

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 A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

**Precauciones especiales de conservación**

Mantener en su envase original a temperatura ambiente hasta 30 °C.

**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.

Envase conteniendo 1 vial de uso exclusivo hospitalario.

**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”

## VEKLURY™

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.

Importado, 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.**

**RDV-AR-OCT22-EU-SEP22**



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-112460297- GADOR - Prospectos - Certificado N59.330

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.28 15:34:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.28 15:34:38 -03:00