

## MATERIAL DEL INSERTO

### DESREM™

REMDESIVIR 100 MG/VIAL

Polvo liofilizado para inyección, para infusión IV

#### 1. INDICACIONES:

Para el tratamiento de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), en fase de sospecha o ya confirmada por exámenes de laboratorio

#### 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

##### 2.1 Información general:

- Se desconoce la dosis y duración óptima del tratamiento. La dosis y duración sugerida puede ser actualizada tan pronto se cuente con información de los estudios clínicos.
- Pacientes adultos y pediátricos: (>28 días de edad) deben tener un eGFR determinado y los recién nacidos a término ( $\geq 7$  días a < 28 días de edad) deben tener una determinación de creatinina sérica antes de recibir el tratamiento con Remdesivir.
- Se debe realizar pruebas hepáticas de laboratorio en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con Remdesivir y diariamente durante el tratamiento con Remdesivir.
- El Remdesivir debe administrarse únicamente vía infusión intravenosa (IV). No lo administre como inyección intramuscular (IM)

##### 2.2 Pacientes adultos:

- La dosis del medicamento para adultos debe ser una dosis única de 200 mg en infusión intravenosa de 30 – 120 min en el día 1 seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg en infusión intravenosa de 30 – 120 minutos por 4 días.
- Remdesivir debe administrarse vía infusión intravenosa en un volumen total de hasta 250 ml de solución salina 0.9% de 30 a 120 min [*consulte la sección de Dosis y administración (2.7)*].
- La extensión del tratamiento de 5 a 10 días no está recomendada

Todos los pacientes adultos deben tener una determinación de creatinina antes de recibir la dosis [*consulte la sección de Dosis y administración (2.5)*].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar con el Remdesivir y diariamente mientras reciben la dosis de Remdesivir [*consulte la sección de Dosis y administración (2.6)*].

### 2.3 Pacientes pediátricos

La dosificación en pacientes pediátricos se basa en modelos con base fisiológica (PBPK) y simulación de datos farmacocinéticos de sujetos adultos sanos.

La dosis pediátrica recomendada para los pacientes pediátricos que pesan entre 3,5 kg y <40 kg debe ser calculada usando la dosis de mg/kg de acuerdo al peso del paciente [*consulte la sección de Dosis y Administración (2.8)*]:

- La dosis del medicamento para los pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg debe ser una dosis única de 200 mg vía infusión intravenosa durante 30-120 minutos en el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg una vez al día, infundida por vía intravenosa durante 30-120 minutos durante 4 días.
- La dosis para los pacientes pediátricos con un peso corporal entre 3.5 kg y menos de 40 kg debe ser una dosis única de 5 mg/kg vía infusión intravenosa durante 30-120 minutos en el día 1, seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 2.5 mg/kg, vía infusión intravenosa durante 30-120 minutos durante 4 días.
- No se recomienda prolongar la administración del medicamento más allá de 5 a 10 días.

A los pacientes pediátricos (>28 días de edad) se les debe determinar el eGFR y a los recién nacidos a término ( $\geq 7$  días a  $\leq 28$  días de edad) se les debe determinar la creatinina sérica antes de la dosificación [*véase Dosis y administración (2.5)*].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar con el tratamiento de Remdesivir y diariamente mientras reciben la dosis de Remdesivir [*ver Dosificación y administración (2.6)*].

### 2.4 Embarazo

El Remdesivir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

### 2.5 Deterioro renal

El uso de este producto en pacientes con insuficiencia renal se basa en consideraciones potenciales de riesgo y beneficio.

Se ha informado que los pacientes con una tasa de flujo de electrólisis mayor o igual a 30 mL/min. han recibido Remdesivir para el tratamiento de COVID-19 sin ajuste de dosis. A todos los pacientes se les debe determinar un eGFR antes de la dosis.

Debido a que el excipiente sal sódica de éter de sulfato de sodio- $\beta$ -ciclodextrina (SBECD) se elimina renalmente y se acumula en pacientes con función renal disminuida, no se recomienda la administración de medicamentos formulados con SBECD (como el Remdesivir) en adultos y pacientes pediátricos (>28 días de edad) con una TGFE inferior a 30 mL por minuto o en recién nacidos a término ( $\geq 7$  días y  $\leq 28$

días de edad) con eliminación de creatinina sérica  $\geq 1$  mg/dL a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

## 2.6 Deterioro hepático

La farmacocinética del Remdesivir no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y el Remdesivir sólo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática si el beneficio potencial supera el riesgo potencial [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de iniciar el uso de Remdesivir y diariamente mientras reciben el medicamento.

## 2.7 Preparación y administración de la dosis en adultos

Remdesivir para inyección, 100 mg, polvo liofilizado

### Instrucciones para la reconstitución

Retire del almacén el número necesario de frascos de dosis única.

Para cada frasco:

- Reconstituir asépticamente el polvo liofilizado de Remdesivir mediante la adición de 19 mL de agua estéril para inyección utilizando una jeringa y una aguja de tamaño adecuado por vial.
- Deseche el vial si el vacío no hace que el agua estéril para inyección entre en el vial.
- Agite inmediatamente el vial durante 30 segundos.
- Permita que el contenido del frasco se asiente durante 2 o 3 minutos. Debería resultar una solución clara.
- Si el contenido del vial no se ha disuelto completamente, agitar de nuevo durante 30 segundos y dejar que el contenido se asiente durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimiento según sea necesario hasta que el contenido del vial se haya disuelto completamente.
- Tras la reconstitución, cada vial contiene 100 mg/20 mL (5 mg/mL) de solución de Remdesivir.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
- Tras la reconstitución, el tiempo total de almacenamiento antes de la administración no debe exceder las 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas en refrigeración (2°C a 8°C [36°F a 46°F]).

### Instrucciones de dilución

Se debe tener cuidado durante la adición del diluyente para evitar la contaminación microbiana involuntaria. Dado que en este producto no hay ningún preservante ni agente bacteriostático, debe utilizarse una técnica aséptica en la preparación de la solución parenteral final. Siempre que sea posible, se recomienda administrar la medicación intravenosa inmediatamente después de su preparación.

- Utilizando la Tabla 1, determine el volumen de solución salina al 0,9% que debe retirarse de la bolsa de infusión.

**Tabla 1: Instrucciones de dilución recomendadas - Remdesivir polvo liofilizado para inyección en adultos y pacientes pediátricos con peso  $\geq 40$  kg**

Dosis de Remdesivir	Volumen a utilizar de la bolsa de solución salina 0.9%	Volumen de solución salina a retirar y descartar de la bolsa de solución salina 0.9%	Volumen requerido de solución reconstituida de Remdesivir
200 mg (2 viales)	250 ml	40 ml	2 x 20 ml
	100 ml	40 ml	2 x 20 ml
100 mg (1 vial)	250 ml	40 ml	2 x 20 ml
	100 ml	40 ml	2 x 20 ml

- Extraiga el volumen necesario de solución salina de la bolsa utilizando una jeringa y una aguja de tamaño apropiado. Descarte la solución salina que se haya retirado de la bolsa.
- Extraer el volumen necesario de Remdesivir reconstituido para inyección del vial de Remdesivir utilizando una jeringa de tamaño adecuado según la Tabla 1. Descarte cualquier porción no utilizada que quede en el vial de Remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de Remdesivir reconstituido para inyección a la bolsa de infusión seleccionada.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución diluida preparada es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) o 24 horas en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F).

### Instrucciones de administración

La solución diluida preparada no debe administrarse simultáneamente con ningún otro medicamento. Se desconoce la compatibilidad de la inyección de Remdesivir con soluciones intravenosas y medicamentos distintos a la solución salina.

Administre la solución diluida con la velocidad de infusión descrita en la Tabla 2.

**Tabla 2: Tasa de infusión recomendada - Remdesivir diluido del polvo liofilizado para inyección en adultos y pacientes pediátricos con peso  $\geq 40$  kg**

Volumen de la bolsa de infusión	Tiempo de infusión	Velocidad de infusión
250 ml	30 min	8.33 ml/min
	60 min	4.17 ml/min
	120 min	2.08 ml/min
100 ml	30 min	8.33 ml/min
	60 min	4.17 ml/min
	120 min	2.08 ml/min

## 2.8 Preparación y administración de dosis pediátricas

Remdesivir 100 mg polvo liofilizado para inyección

Para pacientes pediátricos con peso corporal entre 3,5 kg y <40 kg, usar sólo Remdesivir polvo liofilizado.100 mg para inyección

### Instrucciones de reconstitución

Retire del almacén el número necesario de frascos de dosis única.

Para cada frasco:

- Reconstituir asépticamente el Remdesivir polvo liofilizado mediante la adición de 19 mL de agua estéril para inyección utilizando una jeringa y una aguja de tamaño adecuado por vial.
- Deseche el vial si el vacío no hace que el agua estéril para inyección entre en el vial.
- Agite inmediatamente el vial durante 30 segundos.
- Deje que el contenido del vial se asiente durante 2 o 3 minutos. Debería resultar una solución clara.
- Si el contenido del vial no se disuelve 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 haya disuelto completamente.
- Después de la reconstitución, cada vial contiene 100 mg/20 mL (5 mg/mL) de solución de Remdesivir.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

- Tras la reconstitución, el tiempo total de almacenamiento antes de la administración no debe exceder de 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas a temperatura refrigerada (2°C a 8°C [36°F a 46°F]).

### Instrucciones de dilución

Se debe tener cuidado durante la adición del diluyente para evitar la contaminación microbiana involuntaria. Como en este producto no hay ningún conservante ni agente bacteriostático, debe utilizarse una técnica aséptica en la preparación de la solución parenteral final. Siempre que sea posible, se recomienda administrar la medicación intravenosa inmediatamente después de la preparación.

- Utilizando la tabla 3 y la tabla 4, determine el volumen de solución salina al 0.9% que debe retirarse de la bolsa de infusión.

En la tabla 3 y la tabla 4 se incluyen los requisitos de volumen para preparar regímenes de dosificación pediátricos basados en el peso a 5 mg/kg y 2.5 mg/kg, respectivamente.

**Tabla 3: Instrucciones de dilución de dosis de carga de Remdesivir recomendadas para pacientes pediátricos con un peso de 3.5 kg a <40 kg**

Peso corporal (kg)	Dosis pediátrica de carga para peso corporal < 40 kg 5 mg/kg (mg)	Volumen de la bolsa de solución salina 0.9% a utilizar (ml)	Volumen de solución salina a retirar y descartar de la bolsa de solución salina 0.9% (ml)	Volumen requerido de Remdesivir reconstituido para inyección (ml)
3.5	17.5	25	3.5	3.5
4	20		4	4
5	25		5	5
7.5	37.5	50	7.5	7.5
10	50		10	10
15	75	100	15	15
20	100		20	20
25	125 <sup>a</sup>		25 (20 + 5)	20 (20 + 5)
30	150 <sup>a</sup>		30 (20 + 10)	30 (20 + 10)
35	175 <sup>a</sup>	250	35 (20 + 15)	35 (20 + 15)

a. Estas dosis requieren el uso de 2 viales de Remdesivir para inyección.

**Tabla 4: Instrucciones de dilución de la dosis de mantenimiento de Remdesivir recomendada para pacientes pediátricos con un peso de 3.5 kg a <40 kg**

Peso corporal (kg)	Dosis pediátrica de mantenimiento para peso corporal < 40 kg (5 mg/kg (mg))	Volumen de la bolsa de solución salina 0.9% a utilizar (ml)	Volumen de solución salina a retirar y descartar de la bolsa de solución salina 0.9% (ml)	Volumen requerido de Remdesivir reconstituido para inyección (ml)
3.5	8.8	25	0	1.8
4	10		0	2
5	12.5		2.5	2.5
7.5	18.8	50	3.8	3.8
10	25		5	5
15	37.5	100	7.5	7.5
20	50		10	10
25	62.5		12.5	12.5
30	75		15	15
35	87.5		17.5	17.5

- Extraiga el volumen necesario de solución salina de la bolsa utilizando una jeringa y una aguja de tamaño apropiado. Descarte la solución salina que se haya retirado de la bolsa.
- Retire el volumen requerido de Remdesivir reconstituido para inyección del vial utilizando una jeringa de tamaño apropiado según la Tabla 3 o 4. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial de Remdesivir.
- Transfiera el volumen requerido de Remdesivir reconstituido para inyección a la bolsa de infusión seleccionada.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- La solución diluida preparada es estable durante 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) o 24 horas en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) (incluyendo cualquier momento antes de la dilución en los fluidos de infusión intravenosa).

### **Instrucciones de administración**

La solución diluida preparada no debe administrarse simultáneamente con ningún otro medicamento. Se desconoce la compatibilidad de la inyección de Remdesivir con soluciones intravenosas y medicamentos distintos de la solución salina.

Administre la solución diluida con la velocidad de infusión descrita en la Tabla 5.

**Tabla 5: Velocidad de infusión recomendada para pacientes pediátricos con un peso de 3.5 kg a <40 kg**

Volumen de la bolsa de infusión	Tiempo de infusión	Velocidad de infusión
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. Nota: La velocidad de infusión puede ajustarse en función del volumen total a infundir.

## 2.9 Almacenamiento de las dosis preparadas

Polvo liofilizado

Tras la reconstitución, los viales pueden almacenarse hasta 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) antes de ser administrados o 24 horas a temperatura refrigerada (2°C a 8°C [36°F a 46°F]). Dilúyalo en el mismo día de su administración.

### IMPORTANTE:

Este producto no contiene ningún preservante. Cualquier porción no usada de un vial de Remdesivir de dosis única debe ser desechada después de preparar la solución diluida. Mantenga registros adecuados que muestren la recepción, uso y disposición del Remdesivir. En el caso de los viales intactos no utilizados, mantenga registros adecuados que muestren la disposición de Remdesivir; no deseche los viales intactos no utilizados.

## 3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Remdesivir para inyección, 100 mg:

Cada vial de dosis única de Remdesivir 100 mg para inyección, contiene un polvo liofilizado estéril sólido o en grumos, de color blanco a blanquecino – amarillo, sin conservantes, que debe reconstituirse con 19 mL de agua estéril para inyección y



diluirse en solución salina al 0.9% antes de su administración por infusión intravenosa. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg/mL de solución reconcentrada de Remdesivir con un volumen suficiente para permitir la extracción de 20 mL de solución de 5 mg/mL que contiene 100 mg de Remdesivir.

#### **4. CONTRAINDICACIONES**

Remdesivir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente de la formulación [ver Descripción del producto (11)].

#### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Los datos clínicos disponibles sobre el Remdesivir son limitados. Pueden ocurrir eventos adversos serios e inesperados que no hayan sido reportados previamente con el uso de Remdesivir.

##### **5.1 Reacciones relacionadas con la infusión**

Se han observado reacciones relacionadas o que se han asociado temporalmente con la infusión durante la administración de Remdesivir. Los signos y síntomas pueden incluir hipotensión, náuseas, vómitos, diaforesis y escalofríos. Si se observan signos y síntomas de una reacción clínicamente significativa a una infusión, se debe suspender inmediatamente la administración de Remdesivir e iniciar el tratamiento adecuado. El uso de Remdesivir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Remdesivir.

##### **5.2 Aumento del riesgo de elevaciones de la transaminasa**

Se han observado elevaciones de transaminasa en el programa de desarrollo clínico de Remdesivir, incluso en voluntarios sanos y pacientes con COVID19. En voluntarios sanos que recibieron hasta 150 mg diarios durante 14 días, se observaron elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) en la mayoría de los pacientes, incluidas elevaciones de hasta 10 veces los valores de referencia en un sujeto sin pruebas de hepatitis clínica; no se observó ningún evento adverso de grado 3 en ≥. También se han reportado elevaciones de la transaminasa en pacientes con COVID-19 que recibieron Remdesivir, incluido un paciente con una elevación de la ALT de hasta 20 veces el límite superior de lo normal. Dado que se ha informado de elevaciones de transaminasa como un componente de COVID-19 en algunos pacientes, resulta difícil discernir la contribución del Remdesivir a las elevaciones de transaminasa en esta población de pacientes.

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar y diariamente mientras reciben el Remdesivir.

- El tratamiento con Remdesivir no debe iniciarse en pacientes con ALT  $\geq$  5 veces el límite superior de lo normal en la línea de base
- El tratamiento con Remdesivir debe ser discontinuado en los pacientes que desarrollan:

ALT  $\geq$  5 veces el límite superior de lo normal durante el tratamiento con Remdesivir. El tratamiento con Remdesivir puede ser reiniciado cuando la ALT es  $<$  5 veces el límite superior de lo normal.

O

Elevación de la ALT acompañada de signos o síntomas de inflamación del hígado o aumento de la bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o INR

- Riesgo de reducción de la actividad antiviral cuando se coadministra con cloroquina o hidroxiclороquina: No se recomienda la coadministración de Remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxiclороquina sobre la base de datos *in vitro* que demuestren un efecto antagónico de la cloroquina en el interior de la célula.

## 6. RESUMEN DE SEGURIDAD GENERAL

En sujetos sanos y pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, se han observado elevaciones graduales en la ALT y la AST con una dosis de carga de Remdesivir de 200 mg administrada por vía intravenosa el día 1, seguida de 100 mg administrados por vía intravenosa una vez al día durante un máximo de 9 días. Se desconoce el mecanismo de estas elevaciones.

Los pacientes deben tener un seguimiento clínico y de laboratorio apropiado para facilitar la detección temprana de cualquier posible evento adverso. La decisión de continuar o suspender el tratamiento con Remdesivir después del desarrollo de un evento adverso se debe tomar en base a la evaluación de los beneficios del riesgo clínico para el individuo.

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

En un ensayo clínico abierto, aleatorio (Estudio GS-US-540-5773) de Remdesivir en 397 sujetos con COVID-19 grave tratados con Remdesivir durante 5 (n=200) o 10 días (n=197), se informaron eventos adversos en el 71% y 74% de los sujetos, respectivamente; se informaron eventos adversos graves en el 21% y 35% de los sujetos, respectivamente y se informaron eventos adversos de grado  $\geq$ 3 en el 31% y 43% de los sujetos, respectivamente. Nueve sujetos (5%) en el grupo de 5 días y 20 sujetos (10%) en el grupo de 10 días interrumpieron el tratamiento debido a un evento

adverso. La mortalidad por todas las causas en el día 28 fue del 10% frente al 13% en los grupos de tratamiento de 5 y 10 días, respectivamente.

## 6.2 Reacciones adversas de tipo hepático

### Experiencia en ensayos clínicos

#### **Experiencia en voluntarios sanos**

Se observaron elevaciones de transaminasa de grado 1 y 2 en voluntarios sanos en el Estudio GS-US-399-5505 (200 mg seguidos de una dosis de 100 mg durante 5-10 días) y el Estudio GS-US-399-1954 (150 mg diarios durante 7 o 14 días), que se resolvió tras la suspensión del Remdesivir.

#### **Experiencia en pacientes con COVID-19**

Grado  $\geq 3$ : Las anomalías hepáticas de laboratorio reportadas en el estudio GS-US-540-5773 de Remdesivir en 397 sujetos con COVID-19 severo, tratados con Remdesivir durante 5 (n=200) o 10 días (n=197) se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Anomalías hepático de laboratorio - Estudio GS-US-540-5773**

n/N		Remdesivir por días	Remdesivir por días	Total
ALT	Grado 3	8/194 (4)	11/191 (6)	19/385 (5)
	Grado 4	4/194 (2)	5/191 (3)	9/385 (2)
AST	Grado 3	11/194 (6)	7/190 (4)	18/384 (5)
	Grado 4	3/194 (2)	4/190 (2)	7/384 (2)
Bilirrubina to	Grado 3	1/193 (1)	3/190 (2)	4/383 (1)
	Grado 4	0	1/190 (1)	1/383 (<1)

#### **Experiencia en pacientes con la enfermedad del virus del Ébola**

En el estudio PALM, 175 sujetos con la enfermedad del virus del Ébola fueron asignados al azar para recibir Remdesivir. No se informó de elevaciones de transaminasa o eventos hepáticos.

Veinte sujetos recibieron Remdesivir en un estudio de persistencia viral aleatorio a doble ciego en el semen de los sobrevivientes de Ébola. Los resultados preliminares indicaron que no hubo EAS por elevaciones de transaminasa.

## **Experiencia de uso compasivo**

### **Experiencia en pacientes con COVID-19**

En el programa de uso compasivo en pacientes con enfermedades severas o críticas con COVID-19, se reportaron anomalías en las pruebas de función hepática en el 11.7% de los pacientes (19/163). El tiempo de inicio desde la primera dosis varió de 1 a 16 días. Cuatro de estos pacientes descontinuaron el tratamiento con Remdesivir con transaminasas elevadas en el día 5 del tratamiento con Remdesivir según el protocolo.

Se identificaron siete casos de anomalías graves de laboratorio relacionadas con el hígado. Hubo un evento adverso grave (SAE) de aumento de la bilirrubina en sangre en un paciente crítico con shock séptico y fallo multiorgánico. En ninguno de los demás casos se habían comunicado eventos adversos que sugirieran hiperbilirrubinemia o síntomas de hepatitis.

## **7. RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE LOS PACIENTES**

Dada la limitada experiencia con el Remdesivir en cuanto a dosis y duración recomendadas, los pacientes deben tener una vigilancia clínica y de laboratorio apropiada para ayudar a la detección temprana de cualquier posible efecto adverso mientras reciben Remdesivir. Las siguientes pruebas de laboratorio deben realizarse diariamente mientras se recibe el tratamiento con Remdesivir: química sérica, hematología, ALT, AST, bilirrubina y fosfatasa alcalina; pruebas de función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina).

## **8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han realizado ensayos de interacciones medicamentosas entre Remdesivir y otras medicaciones concomitantes en humanos. *In vitro*, el Remdesivir es un sustrato para las enzimas metabolizadoras de medicamentos CYP2C8, CYP2D6 y CYP3A4; es sustrato para los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OAPT1B1) y los transportadores de glicoproteína P (Pgp). *In vitro*, el Remdesivir es inhibidor de CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4 y NTCP. No se ha establecido la relevancia clínica de estas evaluaciones *in vitro*.

## **9. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de riesgos**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el uso del Remdesivir en mujeres embarazadas.

El Remdesivir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto. En estudios no clínicos de toxicidad reproductiva, el Remdesivir no demostró ningún efecto adverso en el desarrollo embrionario fetal cuando se administró a animales preñados en exposiciones sistémicas (ABC) del metabolito circulante predominante del Remdesivir (GS-441524) que en ratas y conejos fueron 4 veces la exposición en humanos a la dosis humana recomendada (RHD).

### **Datos en animales**

El Remdesivir se administró por inyección intravenosa a ratas y conejos preñados (hasta 20 mg/kg/día) en los días de gestación 6 a 17 y 7 a 20, respectivamente, y también a ratas desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia/postparto. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario-fetal (ratas y conejos) o pre/postnatal en ratas y conejos a dosis no tóxicas en animales preñados. Durante la organogénesis, las exposiciones al metabolito circulante predominante en ratas y conejos (GS-441524) fueron 4 veces más altas que la exposición en humanos en el RHD. En un estudio de desarrollo pre/post natal, las exposiciones al metabolito circulante predominante del Remdesivir (GS-441524) fueron similares a las exposiciones humanas en el RHD.

## **9.2 Madres lactantes**

### **Resumen de riesgos**

No se dispone de información sobre la presencia de Remdesivir en la leche humana, los efectos en el lactante alimentado con leche materna o los efectos en la producción de leche. En estudios con animales, se ha detectado Remdesivir y sus metabolitos en las crías lactantes de madres a las que se les ha administrado Remdesivir, probablemente debido a la presencia de Remdesivir en la leche. Debido a la posibilidad de transmisión del virus a los lactantes con reacción negativa al SARS-CoV-2 y a las reacciones adversas del medicamento en los lactantes, se deben tener en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, así como la necesidad clínica de la madre de recibir Remdesivir y cualquier posible efecto adverso de este producto o de la afección materna subyacente en el niño amamantado.

### **Datos en animales**

El Remdesivir y sus metabolitos se detectaron en el plasma de crías de ratas lactantes, probablemente debido a la presencia de Remdesivir y/o sus metabolitos

en la leche, tras la administración intravenosa diaria de Remdesivir a madres preñadas desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. La exposición en las crías lactantes fue aproximadamente el 1% de la exposición materna en el día de lactancia 10.

### 9.3 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia del Remdesivir para el tratamiento de COVID-19 no han sido evaluadas en pacientes pediátricos. Las instrucciones de dosificación para los pacientes pediátricos se derivaron sobre la base de datos farmacocinéticos de voluntarios adultos sanos y de datos *in vitro* para el Remdesivir y otros compuestos similares, como parte del enfoque de modelización y simulación de PBPK que tiene en cuenta los cambios dependientes de la edad en el metabolismo, la distribución y la eliminación de Remdesivir.

En el caso de los pacientes pediátricos con un peso corporal de entre 3.5 kg y <40 kg, utilizar el Remdesivir 100 mg polvo liofilizado para inyección [véase *Dosis y administración* (2.3 y 2.8)].

A los pacientes pediátricos (>28 días) se les debe determinar el aclaramiento de creatinina y a los neonatos a término ( $\geq 7$  días a  $\leq 28$  días) se les debe determinar la creatinina sérica antes de que reciban la dosificación. Los pacientes pediátricos deben ser monitoreados en cuanto a la función renal y se debe considerar la posibilidad de suspender la terapia en el caso de un declive sustancial. No se recomienda el uso de Remdesivir en pacientes pediátricos (>28 días de edad) con eGFR <30 mL/min y en neonatos a término ( $\geq 7$  días y  $\leq 28$  días de edad) con aclaramiento de creatinina sérica  $\geq 1$  mg/dL a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

Debido a que el excipiente sal sódica de éter de sulfato de sodio- $\beta$ -ciclodextrina (SBECD) se elimina renalmente y se acumula en pacientes con función renal disminuida, no se recomienda la administración de medicamentos formulados con SBECD (como el Remdesivir) en adultos y pacientes pediátricos (>28 días de edad) con una velocidad de electrólisis inferior a 30 mL por minuto o en recién nacidos a término ( $\geq 7$  días y  $\leq 28$  días de edad) con eliminación de la creatinina sérica  $\geq 1$  mg/dL a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

### 9.4 Uso geriátrico

La farmacocinética del Remdesivir no se ha evaluado en pacientes de más de 65 años de edad. En general, se debe tener la debida precaución en la administración de Remdesivir y en la vigilancia de los pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

## 9.5 Deterioro renal

El uso en pacientes con insuficiencia renal se basa en consideraciones de riesgo y beneficio potenciales. Se ha informado que los pacientes con una velocidad de flujo de electrólisis mayor o igual a 30 mL/min. han recibido Remdesivir para el tratamiento de COVID-19 sin ajuste de dosis. A todos los pacientes se les debe determinar un eGFR antes de la dosis.

## 9.6 Deterioro hepático

La farmacocinética del Remdesivir no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática. Se desconoce si es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática y el Remdesivir sólo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática si el beneficio potencial supera el riesgo potencial [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas en todos los pacientes antes de comenzar a tomar el Remdesivir y diariamente mientras lo reciben.

## 10. SOBREDOSIS

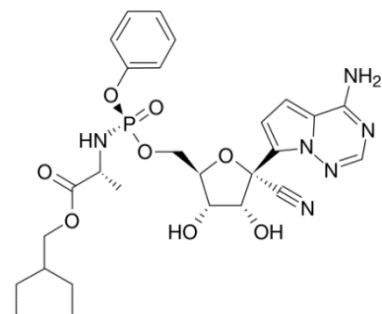
No hay experiencia humana de sobredosis aguda con el Remdesivir. El tratamiento de la sobredosis con Remdesivir debe consistir en medidas generales de apoyo que incluyan la vigilancia de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con el Remdesivir.

## 11. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El Remdesivir es un inhibidor de la polimerasa del ácido ribonucleico nucleósido (ARN).

El nombre químico del Remdesivir es N-{(S)-[2-C-(4aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-2,5-anhidro-d-altrionitrilo-6-Oil]fenoxifosforil}-L-alaninato de 2-etilbutilo. Tiene una fórmula molecular de  $C_{27}H_{35}N_6O_8P$  y un peso molecular de 602.6 g/mol.

Remdesivir tiene la siguiente fórmula estructural:



## 11.1 Aspecto físico

### Polvo liofilizado

El Remdesivir 100 mg polvo liofilizado estéril para inyección no contiene preservantes, se reconstituye con 19 ml de agua estéril para inyección y se diluye en una solución salina al 0.9% antes de ser administrado por infusión intravenosa. El Remdesivir 100 mg para inyección, se suministra en un vial de vidrio transparente de una sola dosis. El aspecto del polvo liofilizado es de color blanco - blanquecino a amarillo, en grumos o sólido.

## 11.2 Ingredientes inactivos

Los ingredientes inactivos son: sal sódica de sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina (SBECD), agua para inyección y puede incluir ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH. El Remdesivir 100 mg para inyección contiene 3 g de SBECD.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El Remdesivir es una prodroga nucleótido de adenosina que se distribuye en las células donde se metaboliza para formar el metabolito nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. El metabolismo de Remdesivir a trifosfato de Remdesivir ha sido demostrado en múltiples tipos de células. El Remdesivir trifosfato actúa como un análogo del adenosín trifosfato (ATP) y compite con el sustrato natural de ATP para su incorporación a las cadenas de ARN nacientes de la ARN polimerasa dependiente del ARN del SARS-CoV-2, lo que da lugar a un retraso de la terminación de la cadena durante la replicación del ARN viral.

El trifosfato de Remdesivir es un inhibidor débil de las polimerasas de ADN y ARN de mamíferos con un bajo potencial de toxicidad mitocondrial.

### 12.2 Farmacocinética

La farmacocinética (FC) del Remdesivir se ha evaluado en adultos en varios ensayos de fase 1.

- La farmacocinética del Remdesivir y los metabolitos no han sido evaluados en pacientes con COVID-19
- Tras la administración intravenosa de dos horas de una dosis única de la formulación de la solución de Remdesivir en dosis que oscilaban entre 3 y 225 mg, el Remdesivir presentó un perfil farmacocinético lineal.



- Tras la administración intravenosa de dos horas de una dosis única de Remdesivir a dosis de 75 y 150 mg, tanto la formulación liofilizada como la solución presentaban parámetros farmacocinéticos comparables ( $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$  y  $C_{máx}$ ), lo que indicó un rendimiento similar de las formulaciones.
- La formulación liofilizada de 75 mg de Remdesivir administrada por vía intravenosa durante 30 minutos proporcionó una exposición similar de las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) al metabolito activo del trifosfato GS-443902 que la formulación liofilizada de 150 mg de Remdesivir administrada por vía intravenosa durante 2 horas.
- Tras una única dosis intravenosa de 150 mg de [ $^{14}C$ ]Remdesivir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92%, consistente en aproximadamente un 74% y un 18% de recuperación en orina y heces, respectivamente. La mayor parte de la dosis de Remdesivir recuperada en la orina fue el metabolito GS-441524 (49%), mientras que el 10% se recuperó como Remdesivir.

## **Poblaciones específicas**

### Sexo, raza y edad

No se han evaluado las diferencias farmacocinéticas basadas en el sexo, la raza y la edad.

### Pacientes pediátricos

No se ha evaluado la farmacocinética del Remdesivir en pacientes pediátricos. Se desarrollaron modelos farmacocinéticos basados en la fisiología para estimar el Remdesivir y el GS-441524 y predecir la exposición de los pacientes pediátricos basándose en los cambios fisiológicos dependientes de la edad (por ejemplo, volumen/función de los órganos, flujo sanguíneo).

Estas simulaciones no tienen en cuenta el impacto de la infección en la farmacocinética del Remdesivir y el GS-441524, que actualmente se desconoce.

### **Deterioro renal**

Dado que el excipiente SBECD se elimina en el riñón y se acumula en los pacientes con una función renal disminuida, no se recomienda la administración de medicamentos formulados con SBECD (como el Remdesivir) en pacientes adultos y pediátricos (>28 días de edad) con una velocidad de flujo de electrólisis inferior a 30 mL por minuto o en neonatos a término ( $\geq 7$  días y  $\leq 28$  días de edad) con eliminación de la creatinina sérica  $\geq 1$  mg/dL, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

### 13. INFORMACIÓN SOBRE MICROBIOLOGÍA/RESISTENCIA

#### Actividad antiviral

El Remdesivir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas (AEH) con una concentración efectiva del 50% (EC<sub>50</sub>) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. Los valores EC<sub>50</sub> de Remdesivir contra el SARS-CoV-2 en las células Vero fueron de 137 nM a las 24 horas y de 750 nM a las 48 horas del tratamiento.

#### Resistencia

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

El perfil de resistencia al cultivo celular del Remdesivir utilizando el virus de la hepatitis murina CoV de roedores identificó 2 sustituciones (F476L y V553L) en la ARN polimerasa viral dependiente del ARN en los residuos conservados a través de los CoV que conferirían una susceptibilidad 5.6 veces menor al Remdesivir. Los virus mutantes mostraron una menor aptitud vírica en el cultivo celular y la introducción de las sustituciones correspondientes (F480L y V557L) en el SARS-CoV dio lugar a una susceptibilidad seis veces menor al Remdesivir en el cultivo celular y a una patogénesis atenuada del SARS-CoV en un modelo de ratón.

### 14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

El perfil toxicológico no clínico del Remdesivir se ha caracterizado mediante la realización de estudios de dosis repetidas en ratas y monos *cynomolgus* con una dosis diaria de hasta 4 semanas de duración, estudios para evaluar el potencial genotóxico del compuesto, una batería de estudios de reproducción y desarrollo (fertilidad en ratas, desarrollo embrionario en ratas y conejos, y un estudio de pre y posdesarrollo en ratas) y un estudio de hemólisis/compatibilidad sanguínea. Tras la aplicación de dosis repetidas en ratas y monos, se identificó el riñón como órgano diana. En ambas especies, la química clínica, los análisis de orina y/o los biomarcadores urinarios fueron los primeros en predecir los cambios observados en el riñón.

#### Carcinogénesis

Dada la administración a corto plazo de Remdesivir para el tratamiento de COVID-19, no se requieren estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno del Remdesivir.

### **Mutagénesis**

El Remdesivir no fue genotóxico en una batería de ensayos, que incluían la mutagenicidad bacteriana, la aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre periférica humana y en ensayos in vivo de micronúcleos en ratas.

### **Deterioro de la fertilidad**

Los estudios no clínicos de toxicidad en ratas no demostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad masculina a exposiciones del metabolito circulante predominante (GS-441524) aproximadamente 2 veces la exposición en humanos en el RHD.

Se observó toxicidad reproductiva, incluida la disminución de los cuerpos lúteos, el número de sitios de implantación y los embriones viables, cuando se administró diariamente Remdesivir por vía intravenosa a una dosis sistémicamente tóxica (10 mg/kg) en ratas hembra 14 días antes del apareamiento y durante la concepción; las exposiciones del metabolito circulante predominante (GS-441524) fueron 1.3 veces la exposición en los seres humanos a la RHD.

### **Toxicología y/o farmacología animal**

La administración intravenosa (bolo lento) de Remdesivir a monos *rhesus* machos en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg/día durante 7 días dio lugar, a todos los niveles de dosis, a un aumento del promedio de nitrógeno ureico y un aumento del promedio de creatinina, atrofia tubular renal y basofilia.

La administración intravenosa (bolo lento) de Remdesivir a ratas a niveles de dosis de  $\geq 3$  mg/kg/día durante un máximo de 4 semanas dio lugar a hallazgos indicativos de lesión y/o disfunción renal.

## **15. DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA EN ANIMALES**

Actualmente se desconoce cómo la actividad antiviral observada del Remdesivir en modelos animales de SARS-CoV-2

La infección se traducirá en eficacia clínica en pacientes con enfermedades sintomáticas. A continuación, se presentan los atributos clave del perfil no clínico del Remdesivir que respalda su desarrollo para el tratamiento de COVID-19:

- El Remdesivir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células primarias de AEH (valor  $EC_{50}$  = 9.9 nM). Se ha informado de que los valores de  $EC_{50}$  del Remdesivir contra el SARS-CoV-2 en las células Vero son de 137 nM a las 24 horas y de 750 nM a las 48 horas posteriores al tratamiento.

- El Remdesivir mostró actividad antiviral en monos *rhesus* infectados con SARS-CoV-2. La administración de Remdesivir a 10/5 mg/kg (10 mg/kg la primera dosis, seguida de 5 mg/kg una vez al día a partir de entonces) mediante una inyección en bolo intravenoso iniciada 12 horas después de la inoculación con el SARS-CoV-2 dio lugar a una reducción de los signos clínicos de enfermedad respiratoria, patología pulmonar y lesiones pulmonares gruesas, y de los niveles de ARN viral pulmonar en comparación con los animales tratados con vehículos.

## 16. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Remdesivir es un medicamento antiviral no aprobado con datos disponibles de dos ensayos clínicos aleatorios y un programa de uso compasivo en pacientes con COVID-19, y de ensayos clínicos en voluntarios sanos y sujetos con la enfermedad del virus del Ébola.

### Ensayos clínicos en sujetos con COVID-19

#### Estudio del NIAID ACTT-1

Un ensayo clínico aleatorio a doble ciego, de control con placebo evaluó el Remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día, seguido del Remdesivir 100 mg una vez al día durante 9 días (para un total de hasta 10 días de terapia administrada por vía intravenosa) en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. El ensayo reclutó a 1063 pacientes hospitalizados de manera 1:1 para recibir Remdesivir o placebo. El criterio de valoración clínico primario fue el tiempo de recuperación dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización. En un análisis preliminar del criterio de valoración primario realizado después de que se lograron 606 recuperaciones, la mediana del tiempo de recuperación fue de 11 días en el grupo de Remdesivir en comparación con 15 días en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos 1.31; IC del 95%: 1.12 a 1.54;  $p < 0.001$ ). La mortalidad fue del 8.0% en el grupo de Remdesivir frente al 11.6% en el grupo de placebo ( $p=0,059$ ).

#### Estudio GS-US-540-5773

Un ensayo clínico aleatorio, abierto y multicéntrico (estudio GS-US-540-5773) de pacientes con COVID-19 grave comparó a 197 pacientes adultos que recibieron Remdesivir 200 mg una vez al día, seguido de Remdesivir 100 mg una vez al día durante 9 días (para un total de 10 días de terapia administrada por vía intravenosa) con 200 pacientes adultos que recibieron Remdesivir 200 mg una vez al día, seguido de Remdesivir 100 mg durante 4 días (para un total de 5 días de terapia administrada por vía intravenosa), además de la atención estándar. El criterio de valoración clínico primario fue el estado clínico evaluado por una escala ordinal de 7 puntos en el día 14 después de la asignación al azar. El estudio indicó que los

pacientes que recibieron un tratamiento de 10 días con Remdesivir tuvieron una mejoría similar en su estado clínico en comparación con los que recibieron un tratamiento de 5 días (*odds ratio* de 10 a 5 días: 0.76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.51 a 1.13] en el día 14).

La mejora clínica se definió como una mejora de dos o más puntos con respecto a la línea de base en una escala predefinida de 7 puntos, que va desde el alta hospitalaria hasta el aumento de los niveles de apoyo de oxígeno hasta la muerte. Los pacientes lograban la recuperación clínica si ya no requerían apoyo de oxígeno o eran dados de alta del hospital.

El tiempo de mejora clínica para el 50% de los pacientes fue de 10 días en el grupo de tratamiento de 5 días y de 11 días en el grupo de tratamiento de 10 días. En el día 14, los índices observados entre los grupos de tratamiento de 5 y 10 días fueron del 65% vs. 54% para la mejora clínica, 70% vs. 59% para la recuperación clínica, y 8% vs. 11% para la mortalidad.

### **Programa de uso compasivo en pacientes con COVID-19**

Remdesivir se ha suministrado a través de un programa multicéntrico de uso compasivo y abierto a más de 1,200 pacientes adultos con infección confirmada de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y manifestaciones de enfermedad grave. Además, se ha suministrado Remdesivir a 76 pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad y a 96 mujeres embarazadas a través del programa de uso compasivo.

Los pacientes fueron tratados con 200 mg de Remdesivir una vez al día, seguidos de 100 mg de Remdesivir durante 9 días por vía intravenosa, además de los cuidados estándar, para un total de hasta 10 días de terapia.

### **Estudios clínicos en adultos sanos**

Remdesivir fue evaluado en cuatro estudios de fase 1 en 138 voluntarios adultos sanos

(Estudios GS-US-399-1812, GS-US-399-1954, GS-US-399-4231, y GS-US399-5505). En estos estudios, se observaron elevaciones graduales transitorias en la ALT y la AST a dosis repetidas de Remdesivir una vez al día.

### **Estudio clínico en sujetos con la enfermedad del virus del Ébola**

Se proporcionan datos de apoyo sobre la seguridad del estudio PALM, un estudio de fase 2/3, de etiqueta abierta, aleatorio y de grupos paralelos para evaluar la seguridad y la eficacia de los tratamientos en investigación, incluido el Remdesivir, en pacientes con la enfermedad del virus del Ébola.

Se asignó al azar a 175 pacientes para que recibieran Remdesivir. Se informó de un total de 9 EAS que el investigador del sitio consideró que no estaban relacionados con la enfermedad subyacente del virus del Ébola en los participantes que recibieron Remdesivir. De éstos, se consideró que un evento de hipotensión, que ocurrió durante la administración de la dosis de carga y que llevó a un paro cardíaco fatal, estaba relacionado con el Remdesivir. El comité independiente de farmacovigilancia observó que la muerte no podía distinguirse fácilmente de la enfermedad subyacente del virus del Ébola fulminante.

## 17. ALMACENAMIENTO Y MANEJO DEL PRODUCTO

Cómo se suministra

Polvo liofilizado

El Remdesivir 100 mg para inyección se suministra como un vial de una sola dosis que contiene un polvo o grumos liofilizados estériles, sin conservantes, de color blanco a blanquecino y amarillo, o un sólido que debe reconstituirse con 19 ml de agua estéril para inyección y diluirse en solución salina al 0.9% antes de su administración por infusión intravenosa.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg/mL de solución reconcentrada de Remdesivir con un volumen suficiente para permitir la extracción de 20 mL de solución de 5 mg/mL que contiene 100 mg de Remdesivir.

Deseche la porción no utilizada.

El cierre del recipiente no está hecho con látex de caucho natural.

### **Almacenamiento y manipulación**

No reutilice o guarde el polvo liofilizado de Remdesivir sin usar, para su infusión en el futuro. Este producto no contiene ningún conservante.

Polvo liofilizado

Almacene el Remdesivir 100 mg para inyección en viales a temperatura menor de 30°C (por debajo de 86°F) hasta que se requiera para su uso. No utilizar después de la fecha de caducidad.

Tras la reconstitución, los viales pueden almacenarse hasta 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C [68°F a 77°F]) antes de su administración o 24 horas a temperatura refrigerada (2°C a 8°C [36°F a 46°F]). Dilúyalo en el mismo día de su administración.

Para más información escriba a:

ProductSafety@mylan.com

Fabricado por:  
Mylan Laboratories Limited  
[Specialty Formulation Facility],  
Bangalore - 560 105, India.

Código No. KR/DRUGS/KTK/28/384/2009

TM – Marca comercial en proceso de registro

DESREM se fabrica bajo licencia de Gilead Sciences, Inc.