

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



DESARROLLO DE UNA PROPUESTA DE PROTOCOLO DE VIGILANCIA  
PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 TRATADOS CON  
REMDESIVIR EN EL SALVADOR

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE  
DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR

EVA MARIA MAZARIEGO RAMOS

CLAUDIA REBECA MEJIA CHILE

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIA**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

## **DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO**

### **DIRECTORA GENERAL**

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

### **TRIBUNAL EVALUADOR**

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmeron

PhD. David Francisco Torres Romero

### **TUTORA**

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darnos la fortaleza y sabiduría durante estos años y lograr culminar con éxito esta etapa académica.

A nuestros padres, por su apoyo incondicional y por enseñarnos a luchar por nuestras metas y nunca rendirnos.

Al maestro Francisco Bosco Cortez por compartir con nosotras sus conocimientos y experiencias en esta bonita área de nuestra carrera (como lo es la Farmacovigilancia).

Asimismo, al Doctor David Torres por su guía y comprensión a lo largo del desarrollo de nuestra investigación.

A Maestra Edith de Cantón por su tiempo, apoyo y motivación para culminar este proceso.

A todos los docentes de la Facultad de Química y Farmacia, porque de una manera u otra nos inspiraron para ser mejores cada día y siempre seguir aprendiendo en este camino sin fin de nuestra carrera.

## **DEDICATORIA**

Agradecida principalmente con Dios por darme las fuerzas necesarias en cada paso, para no caer y permitir que continuara hacia adelante.

A mis padres Salvador Mazariego y Ana Dorys de Mazariego por ser siempre mi apoyo incondicional y mi principal motivación para salir adelante, la vida no me alcanzara para agradecerles cada sacrificio que hicieron para darme mi estudio y permitir formarme como una profesional, estoy muy bendecida por ese amor verdadero e incondicional que siempre me han dado y demostrado.

A mis hermanos Osmar Henriquez y Carolina Henriquez por cada palabra de animo que me dieron para continuar en cada obstáculo que me encontrara en el proceso.

A mi mejor amiga Ailyn Elías y mejor amigo Juan Carlos Juárez por siempre creer en mí y no dejar que me diera por vencida.

A mi novio Josue que con su amor y apoyo me motiva a ser una mejor persona y poner todo mi empeño para continuar alcanzando más metas a lo largo de mi vida.

A todos mis amigos que me apoyaron y me animaron en momentos difíciles a lo largo de toda la carrera.

Eva Maria Mazariego Ramos

## **DEDICATORIA**

Primeramente, a Dios Todo Poderoso por permitirme llegar hasta aquí, por acompañarme en cada paso que daba y nunca dejarme sola.

A mi madre Emilia de Mejía por ser el motor de mi vida y apoyarme en todo momento, que, sin ella, nada de esto sería posible.

A mi padre Oscar Navarrete por enseñarme a perseverar y a luchar por las aficiones de mi corazón.

A mi hermano Oscar Mejía que siempre ha estado ahí para mí y me ha acompañado en las noches de desvelo.

A mi abuelita materna por siempre darme ánimos y llevarme en sus oraciones.

A mi abuelita paterna, que, aunque no esté con nosotros, sé que desde el cielo me está cuidando.

A mis demás amistades por estar al pendiente de este proceso y siempre darme su apoyo.

A mi compañera Eva Mazariego por emprender esta etapa a mi lado y a pesar que no ha sido fácil, nunca nos hemos rendido y hemos vencido todos los obstáculos.

Claudia Rebeca Mejía Chile

## INDICE GENERAL

Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	XIII
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
2.1 Objetivo general	
2.2 Objetivos específicos	
Capítulo III	
3.0 Marco teórico	18
3.1 Uso de remdesivir para el tratamiento de COVID-19	18
3.1.1 Estudio ACTT-1 del NIAID	18
3.2 Remdesivir en El Salvador	19
3.3 Farmacología de remdesivir	20
3.3.1 Indicaciones terapéuticas	20
3.3.2 Farmacodinamia	20
3.3.3 Farmacocinética	21
3.3.4 Contraindicaciones	24
3.3.5 Advertencias y precauciones de empleo	24
3.3.6 Efectos de otros medicamentos sobre remdesivir	25
3.3.7 Efectos de remdesivir sobre otros medicamentos	26
3.3.8 Fertilidad, embarazo y lactancia	26
3.3.9 Posología y forma de administración	27
3.3.10 Sobredosis	29

3.3.11 Reacciones adversas	29
3.4 Reacciones adversas más notificadas	30
3.5 Reacciones adversas serias	31
3.5.1 Reacciones adversas de ensayos clínicos	32
3.5.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización	32
3.6 Notificación de reacciones adversas en El Salvador	33
3.7 Importancia de la investigación	33
Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico	35
4.1 Tipo de estudio	35
4.2 Investigación bibliográfica	35
4.3 Diseño del protocolo	35
Capítulo V	
5.0 Resultados	38
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	54
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	56
Bibliografía	
Glosario	
Anexos	



## INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		Pág. N°
1	Poblaciones especiales en el uso de remdesivir	21
2	Dosificación de remdesivir en poblaciones especiales	26
3	Velocidad de perfusión recomendada para solución para perfusión diluido en remdesivir	27
4	Lista tabulada de reacciones adversas asociadas al uso de remdesivir	28
5	Recciones adversas asociadas al uso de remdesivir identificadas por agencias reguladoras de alta vigilancia.	29

## INDICE DE ANEXOS

Anexo N°	
1	Mecanismo de acción de remdesivir
2	Instrucciones para profesionales de la salud emitidos por la EMA
3	Formulario de notificación RAM (Hoja amarilla)
4	Instructivo de llenado de la hoja de notificación RAM

## ABREVIATURAS

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos
<b>RDV</b>	Remdesivir
<b>RAM</b>	Reacción Adversa a Medicamentos
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>COVID</b>	Enfermedad por Coronavirus
<b>PRM</b>	Problemas Relacionados a los Medicamentos
<b>FV</b>	Farmacovigilancia
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo

## RESUMEN

Actualmente, en El Salvador no se cuenta con un protocolo específico para realizar la vigilancia de remdesivir, el cual es un medicamento de reciente introducción al mercado que debido a la emergencia sanitaria provocada por la enfermedad SARS-CoV-2. Inicialmente se utilizó como medicamento de tipo off-label; posteriormente tomando como base los resultados obtenidos de ensayos clínicos se autorizó para el tratamiento de la enfermedad.

Como alternativa de solución a esta problemática, se planteó como objetivo principal, el desarrollo de una propuesta de protocolo de vigilancia para pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 tratados con remdesivir en El Salvador. Para ello se realizó una investigación de tipo bibliográfica exhaustiva en bases de datos confiables, con la finalidad de comparar información sobre remdesivir, identificar las reacciones adversas serias y posteriormente homologar aspectos que permitan el desarrollo del protocolo de vigilancia.

Obteniendo como resultado, que para este medicamento no se encuentran notificaciones de reacciones adversas reportadas por El Salvador, asimismo, se encontró que las indicaciones terapéuticas y reacciones adversas declaradas en fichas técnicas de países de alta vigilancia han sido actualizadas, como la bradicardia sinusal, tiempo de protrombina prolongado y la reacción anafiláctica como tal. No obstante, dichas actualizaciones no se encuentran en la ficha técnica autorizada en El Salvador. Se identificó que no se recomienda el uso de remdesivir con rifampicina y cloroquina. Con la información obtenida con esta investigación se elaboró un protocolo de vigilancia, concluyendo que, la implementación de un protocolo de vigilancia ayuda a los profesionales de la salud, a la vigilancia del medicamento, además de promover la generación de notificaciones de reacciones adversas que brinden la información necesaria para conocer el comportamiento de remdesivir en la población salvadoreña.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0 INTRODUCCION

Remdesivir es un agente antiviral, que se desarrolló inicialmente para tratar la hepatitis C y la enfermedad causada por el virus del ébola. En el año 2020, ante la emergencia sanitaria provocada por SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud de nuestro país comienza a utilizar remdesivir y es así, como, establece los lineamientos técnicos para realizar la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label para el tratamiento en pacientes ingresados por COVID-19.

Posteriormente, el 22 de octubre de 2020 y tomando como base investigaciones clínicas en las cuales se demostraba que remdesivir, reduce tanto el tiempo de recuperación como la mortalidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), lo aprueba para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, posterior a la aprobación terapéutica de remdesivir para el tratamiento de la enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2, y la obtención del registro sanitario en El Salvador; no se cuenta con un protocolo específico para realizar la vigilancia respectiva.

Remdesivir, al ser un medicamento de reciente introducción al mercado farmacéutico nacional, requiere de la implementación de una vigilancia que permita conocer su comportamiento en la práctica clínica habitual y detectar posibles reacciones adversas, así como, problemas relacionados con la medicación que no fueron estudiados en etapas previas a la comercialización (investigación clínica). Debido a que, la información que se reúne en la fase de pre-comercialización es generalmente incompleta, debido a que las investigaciones clínicas se llevan a cabo de forma controlada y las condiciones bajo las que se llevan a cabo los estudios son muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. Por lo antes expuesto, es poco viable predecir las posibles reacciones adversas, ya que las condiciones que afectan los efectos terapéuticos son variadas.

A raíz de esto, surge la necesidad de desarrollar un protocolo de vigilancia que permita velar por la seguridad de los pacientes, ya que los profesionales de la salud al desconocer ciertos aspectos de seguridad del medicamento, así como de los efectos adversos, podrían no implementar las medidas de prevención y detección, y los posibles problemas de medicación, pueden perjudicar la salud del paciente, de manera que en la prescripción, dispensación y administración del medicamento se pueden presentar nuevos factores que aumenten la estancia hospitalaria o agraven la salud del paciente.

Por tanto, en el protocolo de vigilancia se establece la información necesaria para el inicio, mantenimiento y seguimiento de los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 que son tratados con remdesivir que permita la prevención y detección de reacciones adversas.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo general

Desarrollar una propuesta de un protocolo de vigilancia para pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con remdesivir en El Salvador.

### 2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Revisar la información disponible en sitios web oficiales y confiables sobre remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- 2.2.2 Identificar reacciones adversas serias de remdesivir declaradas en fichas técnicas de agencias reguladoras de alta vigilancia que se presentan en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.
- 2.2.3 Elaborar el protocolo de vigilancia e incluir la información necesaria sobre el uso seguro de remdesivir y el buen manejo de los efectos adversos que se presenten en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.



**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

### 3.0 MARCO TEORICO

#### 3.1 Uso de remdesivir para el tratamiento de COVID-19

La actual pandemia por (COVID-19) es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el cual es un virus envuelto de ARN monocatenario.<sup>(5)</sup> Debido a la elevada propagación de la enfermedad, se evaluaron diferentes antivirales con el objetivo de encontrar opciones terapéuticas que mejoraran la evolución de los pacientes afectados.<sup>(6)</sup>

Entre los antivirales evaluados se encuentra remdesivir (RDV), un profármaco análogo de nucleótidos que inhibe las ARN polimerasas virales, desarrollado como tratamiento para infecciones virales.<sup>(7)</sup> Tomando como base los resultados de tres ensayos clínicos controlados aleatorizados que mostraron que remdesivir fue superior al placebo para acortar el tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19 de leve a grave,<sup>(8)</sup> la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprueba su uso para el tratamiento de pacientes COVID-19.<sup>(9)</sup>

El 3 de julio de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aprueba el uso de remdesivir en adultos y adolescentes con neumonía que requieren oxígeno suplementario.<sup>(10)</sup> La aprobación de remdesivir por parte de las agencias regulatorias de los diferentes países se basó en evidencia surgida del estudio ACTT-1, que demostró un tiempo de recuperación en los pacientes hospitalizados por COVID-19 más corto.<sup>(7)</sup>

##### 3.1.1 Estudio ACTT-1 del NIAID

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 (total de 10 días) en pacientes hospitalizados por COVID-19 que fueron estratificados en función de la gravedad

de la enfermedad (grave o leve) al momento de la inclusión. La variable clínica principal fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua.

El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo. Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).

### 3.2 Remdesivir en El Salvador

En marzo del 2020, el Ministerio de Salud (MINSAL) dicta los “Lineamientos técnicos para la atención clínica de personas con enfermedad COVID-19” segunda edición, en la cual evaluaron y establecieron el uso off-label de “medicamentos para limitar la progresión clínica de la enfermedad y disminuir la carga viral” de las personas con enfermedad COVID-19.<sup>(3)</sup> Entre los medicamentos de uso off-label dictados por el MINSAL, para el tratamientos de pacientes COVID-19, hospitalizados se encuentra remdesivir bajo una licencia de emergencia.

Recientemente en El Salvador ya se encuentra autorizada la indicación para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y cuenta con tres registros sanitarios autorizados por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) que tienen remdesivir como principio activo:

- El primero para el producto DESREM 100 mg/vial, polvo para concentrado para solución para infusión. Fabricador por MYLAN LABORATORIES.

- Remdesivir concentrado para solución para infusión IV (Intravenosa) del laboratorio Eva Pharma, con registro sanitario de fecha 8 de julio del 2021.
- Remdesivir para inyección 100 mg/vial, desarrollado por el laboratorio CIPREMI. Registrado en el país el 24 de junio del 2021.<sup>(8)</sup>

### 3.3 Farmacología de remdesivir

#### 3.3.1 Indicaciones terapéuticas

Remdesivir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieran oxígeno complementario.<sup>(12)</sup>

Remdesivir en la ficha técnica emitida por la EMA, está indicado en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que representan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.<sup>(13)</sup>

La EMA y Health Canadá declaran que no se encuentra autorizada una indicación para el uso de remdesivir en pediatría, ya que no se han enviado datos sobre la seguridad y eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años o que pesan  $40 < \text{kg}$ .<sup>(14)</sup>

En Estados Unidos, el 25 de abril de 2022, la FDA aprueba la administración de remdesivir en pacientes pediátricos mayores de 28 días, que pesan al menos 3 Kg<sup>(12)</sup> con resultados positivos en la prueba viral de SARS-CoV-2. Convirtiéndose en el primer país que aprueba el uso del medicamento en pediatría.<sup>(15)</sup>

#### 3.3.2 Farmacodinamia

Grupo farmacéutico: Antivirales de usos sistémico, antiviral de acción directa.

Código ATC: J05AB16<sup>(16)</sup>

### 3.3.2.1 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 (Ver Anexo N° 1).<sup>(12)</sup>

La replicación del genoma viral es un paso clave en el ciclo infeccioso de los virus de ARN, incluida la familia *Coronaviridae*.<sup>(17)</sup>

### 3.3.2.2 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. La actividad antiviral de remdesivir fue antagonizada por el fosfato de cloroquina de forma dependiente de la dosis.

Las concentraciones crecientes de fosfato de cloroquina redujeron la formación de remdesivir trifosfato en células epiteliales bronquiales humanas normales.

### 3.3.2.3 Resistencia

No hay datos clínicos disponibles sobre el desarrollo de resistencia del SARS-CoV-2 a remdesivir.<sup>(17)</sup>

### 3.3.3 Farmacocinética

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

### 3.3.3.1 Absorción

Tras la administración intravenosa de la pauta posológica de remdesivir para adultos, se observó una concentración plasmática máxima 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.<sup>(12)</sup>

### 3.3.3.2 Distribución

Remdesivir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 88 %. La unión a proteínas de GS-441524 fue baja (2 % de unión) en plasma humano. Después de una dosis única de 150 mg de [14C]-remdesivir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radio actividad 14C fue de aproximadamente 0,68 a los 15 minutos del inicio de la perfusión, aumentó con el tiempo alcanzando un cociente de 1,0 a las 5 horas, lo que indica una distribución diferencial de remdesivir y sus metabolitos al plasma o a los componentes celulares de la sangre.<sup>(8)</sup>

### 3.3.3.3 Biotransformación

Remdesivir se metaboliza ampliamente dando lugar al análogo de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-443902 (formado intracelularmente). La vía de activación metabólica implica la hidrólisis por esterasas, lo que da lugar a la formación del metabolito intermedio, GS-704277. La escisión de fosforamidato seguida de la fosforilación forma el trifosfato activo, GS-44390. 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.<sup>(18)</sup>

### 3.3.3.4 Eliminación

Después de una dosis única de 150 mg IV de [14C]-remdesivir, la media de recuperación total de la dosis fue del 92 %, que se compone de aproximadamente el 74 % y el 18 % recuperado en orina y heces, respectivamente.

La mayor parte de la dosis de remdesivir recuperada en la orina fue GS1441524 (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.<sup>(11)</sup>

#### Cuadro N°1. Poblaciones especiales en el uso de remdesivir

<b>Sexo, raza y edad</b>	No se han evaluado diferencias farmacocinéticas debidas al sexo, la raza o la edad.
<b>Pacientes pediátricos</b>	No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes pediátricos.
<b>Insuficiencia renal</b>	No se ha evaluado la farmacocinética de remdesivir y GS-441524 en insuficiencia renal. Remdesivir no se elimina inalterado en orina de forma considerable, pero su metabolito principal GS-441524 se elimina por vía renal y las concentraciones de metabolitos en plasma pueden aumentar teóricamente en pacientes con insuficiencia renal. El excipiente bedatex sulfobutileter de sodio se elimina por vía renal y se acumula en pacientes con función renal disminuida. No se debe utilizar Remdesivir en pacientes con una TFGe <30 ml/min.
<b>Insuficiencia hepática</b>	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.

Fuente: Elaboración propia con base a referencia.<sup>(8)</sup>

### 3.3.4 Contraindicaciones

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

### 3.3.5 Advertencias y precauciones de empleo

- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión:

Se presentan durante y después de la administración de remdesivir; la mayoría ocurrieron dentro de una hora.<sup>(19)</sup> 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.<sup>(17)</sup> Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, se debe suspender inmediatamente la administración de remdesivir e iniciar el tratamiento adecuado.<sup>(17)</sup>

- Elevaciones de las transaminasas:

Se han observado en los ensayos clínicos con remdesivir, que incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el beneficio potencial 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. 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 con 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.<sup>(17)</sup>

- 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 con 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.<sup>(17)</sup>

### 3.3.6 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.<sup>(17)</sup>

Se ha descrito que la dexametasona es un inductor moderado de CYP3A y gpP. La inducción depende de la dosis y se produce después de varias dosis. Es poco probable que la dexametasona tenga un efecto clínicamente significativo sobre el remdesivir, ya que el remdesivir tiene una tasa de extracción hepática moderada-alta y se usa durante un periodo corto en el tratamiento de la COVID-19.<sup>(17)</sup>

### 3.3.7 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 OATP1B1/1B3. 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.<sup>(11)</sup>

### 3.3.8 Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas. No se debe utilizar remdesivir durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con éste.

- Lactancia: Se desconoce si remdesivir se excreta en la leche materna o los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. 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.<sup>(6)</sup>

### 3.3.9 Posología y forma de administración

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

Se tiene que tener una atención médica que tenga acceso inmediato a medicamentos para tratar una infusión grave o una reacción de hipersensibilidad, como la anafilaxia.<sup>(15)</sup>

#### 3.3.9.1 Posología

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

- Día 1: Una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.<sup>(12)</sup>

### 3.3.9.2 Duración del tratamiento

Pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento)<sup>(18)</sup> la duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.<sup>(8)</sup>

Agencias reguladoras de alta vigilancia añaden la indicación en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave,<sup>(17)</sup> debe iniciarse el tratamiento lo antes posible después del diagnóstico de COVID-19 y en un plazo de 7 días después del inicio de los síntomas. La duración total del tratamiento debe ser de 3 días.<sup>(12)</sup>

Cuadro N°2. Dosificación de remdesivir en poblaciones especiales

Dosificación en poblaciones especiales	
Pacientes de edad avanzada	No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.
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 COVID-19. <i>No se debe utilizar remdesivir en pacientes con una TFGe <math>\leq 30</math> mL/min</i>
Insuficiencia hepática	No se ha evaluado la farmacocinética, por lo que se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática.
<i>Población pediátrica:</i>	No se ha autorizado la indicación de uso pediátrico, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia de remdesivir en niños menores de 12 años de edad y que poseen menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Fuente: Elaboración propia con base a referencia.<sup>(12)</sup>

### 3.3.9.3 Forma de administración

Por vía intravenosa. Remdesivir debe ser administrada mediante perfusión intravenosa tras su dilución. No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración (Ver Anexo N° 2).<sup>(12)</sup>

Cuadro N°3. Velocidad de perfusión para solución recomendada para perfusión diluido de remdesivir.<sup>(8)</sup>

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

### 3.3.10 Sobredosis

El tratamiento de 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.

### 3.3.11 Reacciones adversas

#### 3.3.11.1 Resumen del perfil de seguridad

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

Cuadro de reacciones adversas: Las reacciones adversas se enumeran en la tabla N° 4 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).<sup>(8)</sup>

Cuadro N°4. Lista tabulada de reacciones adversas asociadas al uso de remdesivir.<sup>(8)</sup>

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Raras	Reacción relacionada con la perfusión

### 3.4 Reacciones adversas más notificadas

Remdesivir tiene un total de 8,931 notificaciones de reacciones adversas registradas en VigiBase, que es la base de datos internacional de los casos de reporte de seguridad individuales reportados por los países miembros del Programa Internacional Farmacovigilancia de Medicamentos de la OMS.<sup>(19)</sup> El Salvador no tiene registrada notificaciones sobre remdesivir.

Las principales reacciones reportadas a nivel mundial son: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, muerte, bradicardia, uso de medicamento fuera de indicación, lesión renal aguda, prueba de función hepática aumentada, creatinina en sangre elevada, enzima hepática aumentada, fármaco ineficaz, transaminasa elevada.<sup>(20)</sup>

### 3.5 Reacciones adversas serias

Las reacciones adversas según su gravedad se clasifican en serias (graves) o no serias (no graves). Las reacciones serias son cualquier manifestación que sea mortal o que pueda poner en peligro la vida del paciente, requiera hospitalización o prolongación de la misma, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa.<sup>(3)</sup>

En el siguiente cuadro se resumen las principales reacciones adversas serias identificadas por agencias reguladoras de alta vigilancia:

Cuadro N° 5. Reacciones adversas asociadas al uso de remdesivir identificadas por agencias reguladoras de alta vigilancia

FDA	EMA	Health Canadá
Elevaciones de transaminasas	Transaminasas elevadas	Transaminasas aumentadas
Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas y relacionadas con la infusión	Bradicardia sinusal	Bradicardia sinusal
	Tiempo de protrombina prolongado	Reacción anafiláctica

Fuente: Elaboración propia tomando como base los datos de VigiBase.<sup>(18)</sup>

### 3.5.1 Reacciones adversas de ensayos clínicos

Transaminasas elevadas: En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con COVID-19 (Estudio ACTT-1 del NIAID), la incidencia de reacciones adversas no graves de grado  $\geq 3$  de niveles elevados de aminotransferasa, incluida la ALT, la AST o ambas fue del 4 % de los pacientes que recibieron remdesivir en comparación con el 6 % de los que recibieron placebo.

En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS-US-540-5773) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que recibieron remdesivir durante 5 o 10 días, se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de cualquier grado [ $\geq 1,25$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)] de AST elevada y ALT elevada en un 40 % y 42 % de los pacientes, respectivamente, que recibieron remdesivir.

Se notificaron alteraciones en las pruebas analíticas de grado  $\geq 3$  ( $\geq 5,0$  veces el LSN) de AST elevada y ALT elevada en un 7 % de los pacientes que recibieron remdesivir. En un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio GS1US154015774) en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada que recibieron remdesivir durante 5 o 10 días 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.<sup>(11)</sup>

### 3.5.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Health Canadá declara en la ficha que además de las reacciones adversas de los estudios clínicos, se identificaron las reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de remdesivir. Bradicardia y reacción anafiláctica, son



eventos han sido incluidos debido a su gravedad, frecuencia de notificación, posible conexión causal entre remdesivir o una combinación de estos factores. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia.<sup>(14)</sup>

### 3.6 Notificación de reacciones adversas en El Salvador

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ya que permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Todos los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamentos en la página web:

<https://cnfv.salud.gob.sv/>

La notificación de las reacciones adversas se puede llevar a cabo de 2 maneras:

- Llenando el formulario de Hoja RAM-ESAVI | Electrónica en Línea
- Descargando el Formulario de notificación de RAM | FV-01-CNFV.HER02| VERSIÓN 04 | Hoja Amarilla (Ver Anexo N° 3) posteriormente se debe enviar a [farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv](mailto:farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv)

### 3.7 Importancia de la investigación

la importancia de esta investigación radica en que actualmente en el país no se cuenta con un protocolo específico para llevar a cabo la vigilancia, asimismo, la pandemia causada por la enfermedad SARS-CoV-2 se mantiene por lo que remdesivir es un medicamento utilizado en la práctica clínica diaria en El Salvador.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLOGICO

### 4.1 Tipo de estudio

- Retrospectivo: La investigación se realizó posterior a los hechos. La información se obtuvo de archivos o revistas científicas sobre estudios realizados.
- Observacional: La investigación únicamente se limitó a observar el problema.

### 4.2 Investigación bibliográfica

Estudio bibliográfico: se trata de dar una respuesta al problema con un enfoque teórico, que se fundamenta en una profunda investigación bibliográfica. Se realizaron búsquedas en:

Google académico, CBUES, Scielo, ScienceDirect, ELSEVIER, Redalyc, DrugBank, DailyMed, eMC SmPC, VigiAcces, VigiBase, Páginas oficiales de: OMS, FDA, EMA, DNM, Health Canadá y otras fuentes confiables y oficiales.

### 4.3 Diseño del protocolo:

El protocolo de farmacovigilancia contiene las siguientes partes:

- Título: conciso, expone de forma clara los objetivos de la investigación y es llamativo al lector.
- Introducción: breve descripción del contexto bajo el que se desarrollará la investigación.
- Objetivo: describe la finalidad del protocolo. Es decir, para qué sirve y que se pretende lograr con su implementación.
- Descripción del medicamento: se realizará a partir de la información recolectada de diversas fuentes bibliográficas confiables, dentro de las cuales

se incluirán fichas técnicas de la EMA, FDA, DNM; así como de bases de datos como DrugBank y SmPC.

- Información importante: se seleccionará los datos que según la evidencia científica sean más relevantes y que es necesario que conozcan los profesionales de la salud, los cuales se presentan a continuación:
  - Mecanismo de acción
  - Indicaciones
  - Limitaciones de uso
  - Duración del tratamiento
  - Reacciones adversas
  - Contraindicaciones
  - Advertencias y precauciones
  - Dosis
  - Interacciones medicamentosas
  - Forma de conservación
  - Eficacia
  - Seguridad
  - Farmacovigilancia
  
- Anexos: información complementaria acerca del medicamento que puede ser útil para los profesionales sanitarios.
- Bibliografía: las diversas fuentes consultadas para realizar el protocolo.

## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS

### 5.1 Revisión de la información disponible en sitios web oficiales sobre remdesivir para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2

Se tomó como referencia el protocolo de vigilancia desarrollado por la OPS/OMS para el medicamento molnupiravir en el que se detalla la información necesaria para realizar la vigilancia del medicamento y la información que se solicita para llenar el formulario para notificar reacciones adversas.

Se evaluó la información disponible de remdesivir desde el año 2020 al año 2022 en sitios web internacionales y nacionales utilizando palabras claves como: Protocolo de vigilancia, remdesivir, manual de vigilancia remdesivir, Información para profesionales de la salud sobre remdesivir, farmacovigilancia remdesivir, entre otros. Sin embargo, no se encontraron trabajos de investigación sobre el desarrollo de un protocolo de vigilancia para remdesivir desde la fecha en la que se autorizó la indicación terapéutica para el tratamiento de la enfermedad SARS-CoV-2. En la búsqueda realizada se encontró el documento que contiene los lineamientos establecidos por el MINSAL para realizar la farmacovigilancia de medicamentos off-label en pacientes ingresados por SARS- CoV-2 entre los que se encontraba remdesivir, asimismo, en los diferentes sitios web consultados se encontró información que respalda y resalta la importancia de realizar la farmacovigilancia de remdesivir y las posibles reacciones adversas serias que se han identificado durante la práctica clínica diaria.

Posteriormente se realizó la búsqueda en la base de datos internacional VigiBase en 2 fechas diferentes: el 27 de Julio y 15 de noviembre del año 2022 en las que El Salvador no contaba con notificaciones de reacciones adversas registradas sobre remdesivir.

Tomando como base la búsqueda realizada se identificó que el perfil de seguridad de remdesivir no se ha caracterizado completamente en los países que se encuentra autorizado, que en El Salvador no se cuenta con un protocolo para realizar la vigilancia de remdesivir desde que se autorizó la indicación terapéutica para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2. Asimismo, la implementación de una herramienta que permita facilitar a los profesionales de la salud la identificación de reacciones adversas permitiría realizar la notificación oportuna.

## 5.2 Identificación de las reacciones adversas serias que se presentan con el uso remdesivir para tratamiento de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2

Para identificar las reacciones adversas serias se realizó la búsqueda de las fichas técnicas autorizadas en los sitios web oficiales de: FDA, EMA, DNM, Health Canadá. De esta manera poder comparar la información que contiene sobre las reacciones adversas en la ficha técnica autorizada en El Salvador y cada una de las fichas técnicas de las agencias reguladoras de alta vigilancia antes mencionadas. Asimismo, tomando como referencia el nivel de notificaciones de reacciones adversas que se encuentran reportadas en VigiBase.

En la que se identificó que la reacción adversa más común es la elevación de las transaminasas, el total de notificaciones de esta reacción se encuentra dividida de la siguiente manera en VigiBase: alanina aminotransferasa elevada con un total de 12.3%<sup>18</sup>, aspartato aminotransferasa elevada 7.8%<sup>18</sup> y transaminasa elevada con un total de 3.4%<sup>(18)</sup>, esta reacción fue identificada durante la etapa de estudio del medicamento.

La bradicardia es una reacción adversa con un total de 5.8% de notificaciones en VigiBase, cabe mencionar que esta reacción no se encuentra declarada en la ficha técnica autorizada en El Salvador, sin embargo, en la ficha técnica de la

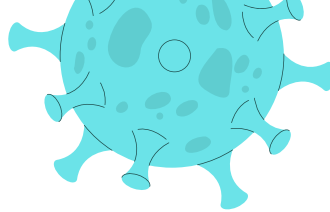
EMA se encuentra declarada como frecuencia no conocida. Finalmente, las reacciones de hipersensibilidad con un total del 0.5% de notificaciones que incluyen la reacción anafiláctica con un total de 0.2% de notificaciones y relacionadas con la perfusión la cual no tiene porcentaje de notificación registrado en VigiBase.

La bradicardia y la reacción anafiláctica son reacciones adversas que se han identificado durante la práctica clínica diaria identificadas por las notificaciones realizadas por una parte de la población. En la ficha técnica autorizada por Health Canadá<sup>19</sup> declara la importancia de incluir estas reacciones es por la gravedad y la frecuencia de las notificaciones. Cabe mencionar que estas 2 reacciones no se encuentran incluidas en el cuadro de reacciones adversas en la ficha técnica autorizada en El Salvador.

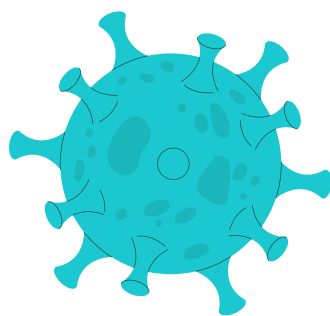
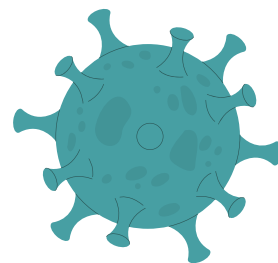
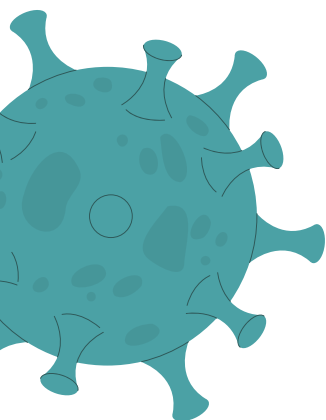
### 5.3 Elaboración del protocolo de vigilancia e incluir el buen manejo, advertencias, precauciones sobre remdesivir en el tratamiento de pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2

La información necesaria para llevar a cabo la vigilancia de remdesivir se detalla dentro del protocolo, como una guía para todos los profesionales de la salud que participan en todo el proceso de aplicación del medicamento y fomentar el buen manejo del medicamento, identificación y notificación de reacciones adversas. La creación de esta herramienta contribuye con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia para garantizar la seguridad y salud de los pacientes al ser tratados con remdesivir. Este protocolo puede actualizarse a medida se siga reuniendo información sobre el perfil de seguridad de remdesivir.





# Uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19



Información para  
profesionales de la salud



# Índice

Introducción	3
Objetivo	3
¿Qué es remdesivir?	4
Mecanismo de acción	4
Indicaciones	4
Limitación de uso	4
Duración de tratamiento	5
Reacciones adversas	5
Contraindicaciones	5
Advertencias y precauciones	5
Dosis	8
Pruebas a realizar antes y durante el tratamiento	8
Interacciones medicamentosas	8
Conservación	9
Eficacia	9
Seguridad	10
Farmacovigilancia	10
Anexos	11
Bibliografía	12

## Introducción

El 11 de marzo de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara como pandemia la enfermedad COVI-19 causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 debido a su alto nivel de contagio entre las personas causa una emergencia sanitaria a nivel mundial que demanda la búsqueda de tratamientos seguros y efectivos contra el COVID-19.

Dada la emergencia agencias reguladoras como Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos aprueban el uso de remdesivir para el tratamiento de COVID-19, tomando como base resultados obtenidos de ensayos clínicos en los cuales la relación beneficio-riesgo es positiva.

En El Salvador remdesivir es un medicamento de reciente introducción al mercado por lo que es importante realizar una vigilancia post comercialización que permita recopilar toda la información necesaria para estudiar el comportamiento del medicamento en la práctica clínica diaria y garantizar la seguridad, eficacia y calidad de la población al ser tratados con remdesivir.

En el presente documento se describe la información necesaria para realizar la farmacovigilancia de remdesivir en el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19, asimismo, una guía para los profesionales de la salud que intervienen en todo el proceso de uso del medicamento.

## Objetivo

Establecer toda la información necesaria para el inicio, mantenimiento y seguimiento de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con remdesivir, que permita la prevención e identificación de reacciones adversas, asimismo, la notificación oportuna de las posibles reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

## ¿Qué es remdesivir?

Remdesivir es un profármaco análogo de nucleótidos que intracelularmente se activa e inhibe las ARN polimerasa viral, tiene una actividad de amplio espectro.<sup>1</sup> Es el primer antiviral autorizado por la FDA y la EMA para el tratamiento del COVID-19, en El Salvador está indicado para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieran oxígeno complementario. La administración de remdesivir es por vía intravenosa, el uso de remdesivir se limita a centros hospitalarios en los cuales los pacientes puedan ser monitoreados adecuadamente.<sup>(2)</sup>

## 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.<sup>(3)</sup> La replicación del genoma viral es un paso clave en el ciclo infeccioso de los virus de ARN, incluida la familia *Coronaviridae*.<sup>(4)</sup>

## Indicaciones

Remdesivir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 actualmente en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieran oxígeno complementario.<sup>(3)</sup>

## Limitación de uso <sup>(3)</sup>

Remdesivir no debe utilizarse en:

- En niños menores de 12 años o que pesan <40 kg.
- En pacientes con una TFGe <30 mL/min.
- Durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con este medicamento.

- En mujeres en periodo de lactancia se debe de tomar en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

## Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento debe de ser de **al menos de 5 días y no más de 10 días** en pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).<sup>(3)</sup>

## Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14 %). La reacción adversa más frecuente en pacientes con COVID-19 son náuseas (4 %).<sup>(3)</sup>

Posterior a la autorización del uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19, Health Canadá declara que se identificaron las reacciones adversas: Bradicardia y reacción anafiláctica, los cuales son eventos que se incluyen debido a su gravedad, frecuencia de notificación, posible conexión causal entre remdesivir o una combinación de estos factores. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia.<sup>(5)</sup>

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.<sup>(3)</sup>

## Advertencias y precauciones <sup>(3)</sup>

**Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas y relacionadas con la perfusión:**

Se presentan 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.

¿Cómo puedo prevenir estos signos y síntomas? Se pueden considerar velocidades de perfusión más lentas, con un tiempo de perfusión máximo de hasta 120 minutos.

#### Advertencia

**Suspender** inmediatamente la administración de remdesivir si el paciente presenta signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa.

#### Elevaciones de transaminasas:

Se han observado en los ensayos clínicos con remdesivir, el cual incluyó a voluntarios sanos y pacientes con COVID-19. No se han realizado estudios clínicos específicos con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática. Solo se debe utilizar remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

¿Qué se debe hacer antes de iniciar el tratamiento con remdesivir? Se debe determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento, asimismo, se debe controlar mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado.

#### Advertencias

- **No iniciar el tratamiento con remdesivir** en pacientes con alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  (ver anexo N° 1) veces el límite superior de la normalidad.

#### Interrumpir el tratamiento si:

- 1) El paciente que presenta ALT  $\geq 5$  (Ver anexo N° 1) veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento.
- 2) El paciente que presenta 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 con 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.

¿Qué se debe hacer antes de iniciar el tratamiento con remdesivir? Se debe determinar la TFGe en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado.

#### Advertencia

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 hidroxiclороquina:**

En base a los datos in vitro que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir.

#### Advertencia

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxiclороquina

**Embarazo:**

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

**Lactancia:**

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

#### Advertencia

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.

## Dosis

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

- **Día 1:** Una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- **A partir del día 2:** 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.<sup>(3)</sup>

## PRUEBAS A REALIZAR ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO

- **Antes de empezar el tratamiento con remdesivir:**

Pruebas de funcionamiento hepático (Alanino transferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina total), tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y tiempo de protrombina.

No utilizar remdesivir si  $ATL \geq 5$  veces el límite superior de la normalidad y  $TFGe < 30$  mL/min.

- **Durante el tratamiento con remdesivir:**

Pruebas de funcionamiento hepático y TFGe.

Interrumpir remdesivir si  $ALT \geq 5$  veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento y  $TFGe < 30$  mL/min.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **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).<sup>(5)</sup>

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.<sup>(3)</sup>

- **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.<sup>(3)</sup>

## CONSERVACIÓN

- **Viales sin abrir:** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- **Solución reconstituida y diluida para perfusión:** Conservar la solución diluida de remdesivir para perfusión hasta 4 horas a una temperatura inferior a 25 °C o 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).<sup>(3)</sup>

## EFICACIA

La eficacia clínica y la seguridad se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo denominado ACTT-1 del NIAID (CO-US-540-5776), en el que se evaluó remdesivir 200 mg una vez al día durante 1 día, seguido de remdesivir 100 mg una vez al día durante un periodo de 9 días (total de 10 días) en pacientes hospitalizados por COVID-19 que fueron estratificados en función de la enfermedad (grave o leve) al momento de la inclusión.

La variable clínica principal fue el tiempo hasta la recuperación en los 28 días siguientes a la aleatorización, definido como dado de alta del hospital (con o sin limitaciones de actividad y con o sin requerimientos de oxígeno a domicilio) u hospitalizado, pero sin requerir oxígeno suplementario y que ya no requiriese asistencia médica continua.

El resultado difirió significativamente entre los dos estratos. En el estrato de enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 12 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo. Para el estrato de enfermedad leve/moderada, el tiempo hasta la recuperación no fue diferente entre los dos grupos (5 días para ambos, remdesivir y placebo).<sup>(3)</sup>

## SEGURIDAD

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.<sup>(3)</sup>

## FARMACOVIGILANCIA

Remdesivir es un medicamento de reciente autorización por lo que es importante la recolección de datos de seguridad en la práctica clínica habitual (post comercialización) que permitan complementar la información de seguridad disponible hasta el momento.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ya que permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Todos los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas<sup>(3)</sup> a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Medicamentos en la página web: <https://cnfv.salud.gob.sv/>

La notificación de las reacciones adversas se puede llevar a cabo de 2 maneras:

- Llenando el formulario de Hoja RAM-ESAVI | Electrónica en Línea
- Descargando el Formulario de notificación de RAM | FV-01-CNFV.HER02| VERSION 04 | Hoja Amarilla y posteriormente enviarlo a [farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv](mailto:farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv)

## ANEXOS

### Anexo N° 1: Valores normales de Aminotransferasa (ALT)

- Hombres: 7 a 50 U/L
- Mujeres: 7 a 35 U/L
- Niños: 13 a 45 U/L

### Anexo N° 2: Dosificación en poblaciones especiales

- **Pacientes con edad avanzada:** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.
- **Insuficiencia hepática:** 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 COVID-19.
- **Insuficiencia renal:** No se ha evaluado la farmacocinética, por lo que se desconoce si el ajuste de la dosis es adecuado en pacientes con insuficiencia hepática.<sup>(3)</sup>

### Anexo N° 3: Forma de administración

Por vía intravenosa. Remdesivir debe ser administrada mediante perfusión intravenosa tras su dilución. No se debe administrar como inyección intramuscular (IM).<sup>(3)</sup>

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

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

## REFERENCIAS

1. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. Revista Española de Quimioterapia. 2020;33(3):176.
2. Veklury® (Remdesivir) is First and Only Approved Treatment for Pediatric Patients Under 12 Years of Age with COVID-19 [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/4/veklury-remdesivir-is-first-and-only-approved-treatment-for-pediatric-patients-under-12-years-of-age-with-covid19>
3. Dirección Nacional de Medicamentos. Fichas técnicas para productos farmacéuticos [Internet]. Servicios en línea. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://expedientes.medicamentos.gob.sv/productos/consultarficha?idProducto=eyJpdil6lnQyYnhodms2XC9UZHVHMmx1S3FmU29nPT0iLCJ2YWx1ZSI6ImE3VmZoSTBzQytWTFM3MVwvdnRXcUNodXVXWnNhXC9kUnFrUHhAxZEE2bmhTZz0iLCJtYWMM-iOilzNzQyNjQ1MmU0ODJjMjBhYzFINjgwNzdkMjlyOTliMjhhNjNhZTg3ZmExYjdlNDVkJylyZWZjMTlwODZkYzUwln0%3D#farmacologicas>
4. Veklury 100 mg powder for concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.medicines.org.uk/emc/product/11597#PHARMACOLOGICAL\\_PROPS](https://www.medicines.org.uk/emc/product/11597#PHARMACOLOGICAL_PROPS)
5. CIMA. FICHA TECNICA VEKLURY 100 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://cima.-aemps.es/cima/dohtml/ft/1201459001/FT\\_1201459001.html](https://cima.-aemps.es/cima/dohtml/ft/1201459001/FT_1201459001.html)

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. Posterior de realizar la búsqueda se identificó que el perfil de seguridad de remdesivir no se ha caracterizado completamente en los países que se encuentra autorizado para el tratamiento de SARS-CoV-2.
2. Luego de analizar los datos obtenidos de las diferentes bases de datos se determinó que la bradicardia y la reacción anafiláctica son reacciones adversas que se han identificado durante la práctica clínica diaria a través de las notificaciones realizadas por una parte de la población.
3. Después de verificar en la base de datos VigiBase se observó que El Salvador no cuenta con registro de notificaciones de reacciones adversas presentadas con el uso de remdesivir en el tratamiento de la enfermedad SARS-CoV-2.
4. Se comprobó la importancia de realizar la vigilancia de remdesivir por ser un medicamento de reciente introducción al mercado.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. Incluir diferentes temas sobre farmacovigilancia en las clases que se imparten en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, ya que es una ciencia que se encuentra en pleno desarrollo.
2. Al Sistema Nacional de Farmacovigilancia crear protocolos que faciliten la vigilancia de los diferentes medicamentos y de esta manera incrementar la notificación de reacciones adversas que permitan generar la información necesaria para estudiar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.
3. Desarrollar estudios que permitan conocer el comportamiento de remdesivir en El Salvador posterior a la autorización de la indicación terapéutica para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 ya que la información que se encuentra disponible no está actualizada.
4. Promover temas de investigación sobre la farmacovigilancia por medio de trabajos de investigación y más cursos de especialización ya que es un tema de poco estudio dentro de la Facultad de Química y Farmacia.



## 8.0 BIBLIOGRAFIA

1. Mendez Acosta LP. Uso de Remdesivir para el manejo de pacientes con COVID-19 Revisión narrativa [Internet] [other]. Universidad de El Salvador; 2022 [citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv>
2. Pérez M, Gómez J, Guach R. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19.
3. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. Rev Esp Quimioter. 2020;33(3):176-9.
4. Lopardo GD, Lopardo GD. Remdesivir: su papel en el tratamiento de la COVID-19. Revista Argentina de Salud Pública. octubre de 2020; 12:18-18.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
6. Commissioner O of the. FDA Approves First Treatment for COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
7. MINISTERIO DE SALUD. Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19. :53.
8. Expediente Electrónico [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/serviciosm/enlinea/expediente-electronico>

9. Informe de Posicionamiento Terapéutico de remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la COVID-19. :12 EMA. Veklury [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado 21 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
10. Health Canada. Remdesivir, Decision regulatoria [Internet]. Disponible en: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/regulatory-decision-summary-detail.html?linkID=RDS00669>
11. Veklury® (Remdesivir) is First and Only Approved Treatment for Pediatric Patients Under 12 Years of Age with COVID-19.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Clasificación ATC [Internet]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
13. Gilead Sciences Ltd. Veklury 100 mg powder for concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc).
14. [veklury-epar-product-information\\_en.pdf](#).
15. Drug Bank. Remdesivir [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14761>
16. Uppsala Monitoring Centre | UMC [Internet]. [citado 16 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/>
17. Centre UM. About VigiBase [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/>
18. Government of Canada HC. Drug Details [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://covid-vaccine.canada.ca/info/veklury-en.html>

19. Grupo de trabajo de Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. OPS. 2010; 41.

## GLOSARIO

**Evento adverso:** cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.<sup>(19)</sup>

**Alerta o señal:** Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.<sup>(19)</sup>

**Beneficio:** Habitualmente se expresa como el efecto terapéutico demostrado que tiene un producto, aunque también debe incluir la valoración subjetiva del paciente acerca de estos efectos.<sup>(19)</sup>

**Relación riesgo/beneficio:** Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.<sup>(19)</sup>

**Farmacovigilancia (FV):** la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos, una vez comercializados.<sup>(19)</sup>

**Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento.

**Error de medicación (EM):** es cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente que puede o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, cuando se encuentran bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o de quien los usa.<sup>(19)</sup>

**Ficha técnica:** ficha normalizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Debe ser aprobada por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización.<sup>(19)</sup>

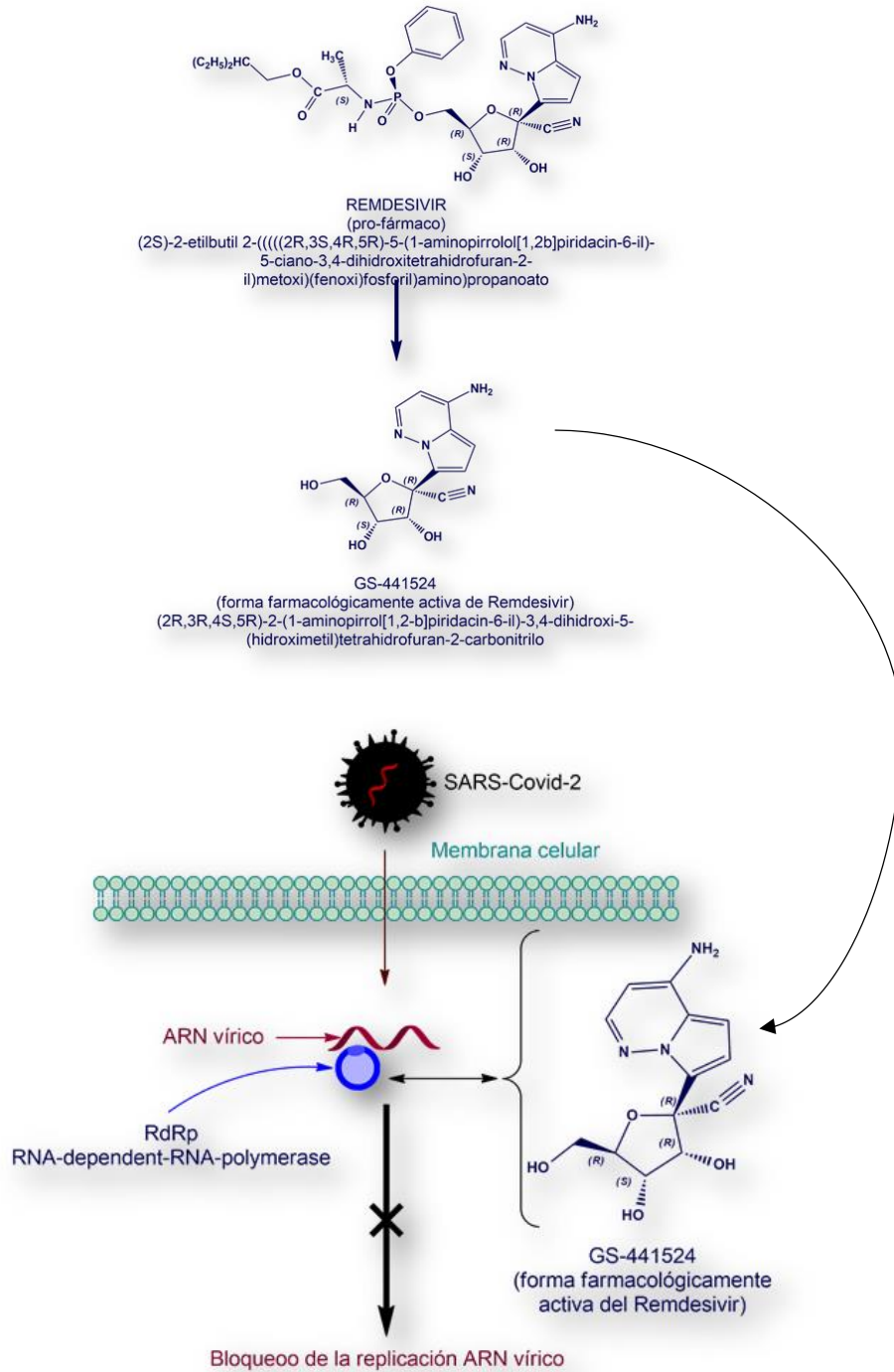
**Imputabilidad:** Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.<sup>(19)</sup>

**Indicación:** El o los usos al cual se destina/destinan un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento dietético, etc.), una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro.

**ANEXOS**

# ANEXO N° 1

## MECANISMO DE ACCIÓN DE REMDESIVIR



**ANEXO N° 2**

**INSTRUCCIONES PARA PROFESIONALES DE LA SALUD  
EMITIDOS POR LA EMA**



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

---

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

### **Instrucciones para los profesionales sanitarios**

#### **Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión remdesivir**

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

#### **Resumen del tratamiento**

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

- adultos y adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad y que pesen 40 kg o más) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).
- adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

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

#### **La pauta posológica recomendada es:**

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

**El tratamiento recomendado es:** *Pacientes adultos y adolescentes con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento):*

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

*Pacientes adultos que no requieren oxígeno suplementario y que presentan riesgo de evolucionar a COVID-19 grave:*

- El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de diagnosticar la COVID-19 y en un plazo de 7 días después del inicio de los síntomas.
- Una perfusión todos los días durante 3 días.

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

Se debe comprobar la función hepática, renal y el tiempo de protrombina (TP) de todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento y cuando sea clínicamente adecuado durante el tratamiento.

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

### **Reconstituir el polvo**

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

- Añada 19 ml de agua estéril para preparaciones inyectables al vial, utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado para cada vial. Esto produce una solución de 5 mg/ml de remdesivir.
  - Deseche el vial si el vacío no arrastra el agua estéril hacia el interior del vial.
- Utilice solamente **agua estéril** para preparaciones inyectables para reconstituir remdesivir polvo.
- Agite inmediatamente el vial durante 30 segundos.
- Deje que el contenido del vial se asiente durante 2 a 3 minutos. Se debe formar una solución transparente.
- Si el contenido del vial no se ha disuelto completamente, agite el vial de nuevo durante 30 segundos y deje que el contenido se asiente durante 2 a 3 minutos. Repita este procedimiento según sea necesario hasta que el contenido del vial se disuelva completamente.
- Inspeccione el vial para asegurarse de que el cierre del recipiente no tiene defectos.
- La solución solo se debe utilizar si es transparente y no tiene partículas.
- Diluya inmediatamente después de la reconstitución.

### **Diluir el concentrado con solución de cloruro de sodio**

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

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

**Tabla 1: Instrucciones de dilución**

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

Nota: la perfusión de 100 ml solo se debe utilizar en pacientes con restricciones severas de fluidos.

- Extraiga y deseche el volumen requerido de solución de cloruro de sodio de la bolsa para perfusión utilizando una jeringa y aguja de tamaño adecuado. Ver Tabla 1.
- Extraiga el volumen requerido de Veklury reconstituido del vial utilizando una jeringa de tamaño adecuado. Ver Tabla 1.
- Transfiera el Veklury reconstituido a la bolsa para perfusión.
- Invierta suavemente la bolsa 20 veces para mezclar la solución en la bolsa. No la agite.
- Administre la solución diluida inmediatamente o tan pronto como sea posible después de la preparación. La solución diluida es estable durante 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o durante 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

### **Administrar la perfusión**

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

**Tabla 2: Velocidad de perfusión**

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

**Vigilancia y notificación de efectos adversos**

- Para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión vigile al paciente según las prácticas médicas locales.
- Notifique los efectos adversos a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

**Conservar Veklury de forma segura**

- **Antes de su utilización**, este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. No lo utilice después de la fecha de caducidad que aparece en los viales/las cajas después de las letras CAD.
- Veklury polvo es de color entre blanco, blanquecino y amarillo. El color no afecta a la estabilidad del producto.
- **Una vez reconstituido**, Veklury se debe diluir inmediatamente.
- **Una vez diluido**, Veklury se debe administrar inmediatamente. Si es necesario, las bolsas de solución diluida se pueden conservar hasta 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o hasta 48 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No deje pasar más de 48 horas entre la dilución y la administración.

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

**Información en otros idiomas**

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

Código QR que se incluirá [www.veklury.eu](http://www.veklury.eu)

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

## ANEXO N° 3

### FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN RAM (HOJA AMARILLA)

<p style="font-size: small; text-align: center;">CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Ministerio de Salud Pública y Seguridad</p>	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	Código <b>FV-01-CNFV.HER02</b>
	<b>RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN</b>	Versión No. <b>05</b>
	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM</b>	Página 1 de 3

**I. Reporte del evento**      Número/identificación del reporte local: \_\_\_\_\_      Número de reporte del CNFV: \_\_\_\_\_

Título del reporte (*): _____		Fecha de notificación: _____	
Forma que detecta el caso: Notificación espontánea <input type="checkbox"/> Búsqueda activa <input type="checkbox"/> Rumor <input type="checkbox"/> Noticia <input type="checkbox"/> Comentario <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/>			
Otro (explique): _____			
Tipo de evento: RAM <input type="checkbox"/> Falla terapéutica <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Falsificado/Fraudulento <input type="checkbox"/> Uso off-label <input type="checkbox"/> Interacción <input type="checkbox"/>			
Intoxicación <input type="checkbox"/> Exposición <input type="checkbox"/> (Embarazada Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Lactando Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Semanas de gestación: _____, edad del lactante: _____)			
Grave (serio): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Razón de Gravedad: Muerte <input type="checkbox"/> Amenaza la vida <input type="checkbox"/> Anomalía Congénita o muerte fetal <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Sospecha de aborto <input type="checkbox"/>			
Discapacidad <input type="checkbox"/> Incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante <input type="checkbox"/>			

**II. Notificador**

Nombre completo: _____	Profesión: _____
Correo electrónico (*): _____	Teléfono (*): _____
Nombre del Establecimiento: _____	

**III. Información del Paciente**

Nombre y Apellido o iniciales (*): _____	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Número de Expediente clínico/DUI: _____ edad (años): _____	Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm
Departamento y municipio de residencia: _____	Embarazo Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Semanas de embarazo: _____

**IV. Historia Clínica**

Fecha de detección/consulta: _____		Diagnóstico del evento: _____	
Paciente fue hospitalizado: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de ingreso _____, Fecha de alta _____			
Indicación de uso del medicamento: _____		Prescrito: <input type="checkbox"/> Automedicado: <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Antecedentes Clínicos relevantes: _____			
Exámenes de Laboratorio: _____			
Reacciones Adversas/Problema relacionado a medicamento (*)	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Acción tomada ante la reacción:
			Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Cambio de marca <input type="checkbox"/> Observación/seguimiento <input type="checkbox"/>
Resultado del manejo de la reacción: Recuperado sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/>			
En proceso de recuperación <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/>			
¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			
¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			
¿Antecedente de reacción adversa con el medicamento sospechoso u otro del mismo grupo terapéutico? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			

**V. Medicamento**

Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis en unidades por intervalo	Vía de Administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Medicamentos concomitantes:				

**Otros datos del medicamento sospechoso**

Nombre Genérico: _____	Concentración: _____
Forma Farmacéutica: _____	Presentación: _____
Nombre Comercial: _____	Registro Sanitario: _____
Laboratorio Fabricante: _____	Lote: _____ Vencimiento: _____

Firma y sello del Notificador \_\_\_\_\_

**ANEXO N° 4**

**INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA HOJA  
DE NOTIFICACIÓN RAM**



	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	Código <b>FV-01-CNFV.HER02</b>
	<b>RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN</b>	Versión No. <b>05</b>
	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM</b>	Página 2 de 3

#### INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

1. **Número/identificación del reporte local:** Colocar el número o código interno que la unidad efectora asigna al reporte.
2. **Número de reporte del CNFV:** Colocar cuando se cuente con este dato (para los reportes que se remiten de manera electrónica y se recibe el número de notificación vía correo) o dejar para uso exclusivo del Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el reporte se realice solamente en el formulario en papel.

#### I. REPORTE DEL EVENTO

3. **Título del reporte:** Colocar el nombre genérico o comercial del medicamento que se sospecha generó el evento, seguido de una pleca (/) luego colocar la reacción adversa presentada por el paciente, **ejemplo:** Atorvastatina/insomnio
4. **Fecha de Notificación:** Corresponde a la fecha en la que se reporta la sospecha de reacción adversa.
5. **Forma en que detecta el caso:** Elegir entre las opciones de notificación espontánea, búsqueda activa, rumor, noticia, comentario, reporte de estudio u otro donde deberá mencionar como se detectó el caso.
6. **Tipo de evento:** Elegir entre las opciones de RAM, Falla terapéutica, Error de medicación, Falsificado/fraudulento, Uso Off-label (indicación no autorizada), Exposición (marcar si es durante el embarazo o lactancia y semanas de gestación o edad del lactante).
7. **Grave (serio):** Elegir la opción de Sí o No; si es Sí, marcar la razón de gravedad.
8. **Razón de gravedad:** Elegir entre las opciones de Muerte, Amenaza la vida, Anomalia Congénita o muerte fetal Hospitalización, Sospecha de aborto, Discapacidad, Incapacidad persistente o significativa u otra condición médica importante que debe detallar.

#### II. NOTIFICADOR

9. **Nombre:** Anotar el nombre completo del profesional de salud que ha efectuado la notificación.
10. **Profesión:** Escribir el nombre de la profesión de la persona que reporta
11. **Correo electrónico:** Detallar la dirección de correo electrónico
12. **Teléfono:** Anotar el número de contacto (celular o fijo)
13. **Nombre del Establecimiento:** Detallar el nombre del establecimiento de salud en el cual se detectó la notificación.
14. **Firma y sello del notificador:** En este espacio el notificador debe firmar y colocar el sello que lo identifica como profesional de salud inscrito en la junta de vigilancia respectiva. (no aplica para notificación ciudadana)

#### III. INFORMACION DEL PACIENTE

15. **Nombres y Apellidos:** Colocar el nombre completo del paciente con sus apellidos, o las iniciales de nombre completo.
16. **Sexo:** Elegir la opción M para masculino y F para femenino
17. **Número de expediente clínico/Documento de identidad:** Es el número de identificación del paciente en el establecimiento de salud que detectó la notificación o el DUL/CUN/# de pasaporte o carnet de residente.
18. **Edad:** Colocar la edad en años cumplidos y si es niño menor de un año en meses.
19. **Peso (Kg):** Anotar el peso del paciente en Kilogramos
20. **Talla (cm):** Anotar la talla o estatura en centímetros
21. **Embarazo:** Colocar sí o no, si es sí colocar semanas de embarazo.

#### IV. HISTORIA CLÍNICA

22. **Fecha de detección/consulta:** Anotar la fecha en que se detectó o que el paciente consultó por la RAM.
23. **Diagnóstico del evento:** Escribir la patología o diagnóstico médico específico que presenta el paciente, por Ejemplo: síndrome de Stevens-Johnson.
24. **Paciente fue hospitalizado:** Colocar Sí o No, además de la fecha de ingreso y la fecha que es dado de alta.
25. **Indicación de uso del medicamento:** Anotar el motivo por el cual el paciente utiliza el medicamento. Especificar si fue prescrito, automedicado u otros en caso de no ser ninguna de las dos anteriores o desconocer la información.
26. **Antecedentes Clínicos relevante:** Colocar datos de la historia clínica en forma cronológica y datos que se considere relevante para la evaluación (distintos a la reacción adversa o evento reportado).
27. **Exámenes de Laboratorio:** Especificar valores de los exámenes de laboratorio que puedan estar relacionados con la sospecha de reacción adversa o adjuntar documentos con la información detallada.
28. **Reacciones Adversas:** Anotar los principales signos y síntomas reportados, relacionados al medicamento sospechoso.
29. **Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició los signos y/o síntomas de la/s reacciones adversas o evento/s adverso/s; anotar en números: el día, mes y año.
30. **Fecha de finalización:** Es cuando finalizaron los signos y/o síntomas de la/s reacciones adversas o evento/s adverso/s que presentó el paciente, anotar en números: el día, mes y año. Si no han finalizado, colocar la palabra: Continúa.
31. **Acción tomada ante la reacción:** Elegir entre las opciones (puede ser más de 1): Tratamiento terapéutico, Medicamento retirado, Dosis reducida, Cambio de marca, Dosis aumentada, Dosis no modificada, Observación/seguimiento.
32. **Resultado del manejo de la reacción:** Elegir entre las opciones de Recuperado sin secuelas, Recuperado con secuelas, No recuperado, En proceso de recuperación, Fallecido o Se desconoce.
33. **Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe.
34. **Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe

#### V. MEDICAMENTO

35. **Nombre del medicamento sospechoso:** Anotar el nombre del medicamento sospechoso de causar la reacción adversa.
36. **Medicamentos concomitantes:** Colocar todos los medicamentos que el paciente está tomando (adicional al medicamento

	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	Código <b>FV-01-CNFV.HER02</b>
	<b>RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN</b>	Versión No. <b>05</b>
	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM</b>	Página <b>3</b> de <b>3</b>

sospechoso de causar la reacción adversa o evento adverso).

37. **Dosis en unidades por intervalo:** Colocar la dosis del medicamento/s sospechoso/s y concomitante/s, diaria o por intervalos correspondientes, administrados al paciente. Por ejemplo: Si el medicamento es Metformina 850 mg/tableta, colocar 850 mg /12 horas o 1 tableta (850 mg)/12 horas.
38. **Vía de administración:** Colocar la vía por medio de la cual se le administró el medicamento sospechoso y concomitante al paciente ( oral, intravenosa, nasal, oftálmica u otras).
39. **Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.
40. **Fecha de finalización:** Es cuando el paciente finalizó o suspendió el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año. Si no se ha suspendido el uso del medicamento, colocar: Continúa. Si se desconoce, colocar: Desconocido.

**OTROS DATOS DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

41. **Nombre Genérico:** Anotar el nombre del medicamento según denominación común internacional (Principio activo).
42. **Concentración:** Colocar concentración por unidad de medida en mg (miligramos), g (gramos), mg/mL (miligramos/mililitro), U.I. (unidades internacionales), mcg (microgramos), etc. Ejemplo: 10 mg/mL.
43. **Forma Farmacéutica:** Anotar según corresponda: tabletas, cápsulas, jarabe, suspensión oral, etc.
44. **Presentación:** Anotar la cantidad o volumen contenido según corresponda, ejemplo: frasco x 120ml, blister x 10 tabletas, etc.
45. **Nombre comercial:** Escribir el nombre con el que se comercializa el medicamento.
46. **Lote:** Anotar la combinación de letras, números o símbolos que sirven para su identificación.
47. **Fabricante:** Colocar el nombre del Laboratorio fabricante del medicamento.
48. **Vencimiento:** Anotar la fecha de vencimiento del medicamento.
49. **Registro Sanitario:** Anotar el registro sanitario del medicamento.

**Nota:** Los campos del formulario marcados con (\*), son de carácter obligatorio para considerar válida la notificación.