

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 4 • juliol - setembre 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Ús de remdesivir (Veklury®) en la COVID-19: incerteses sobre el seu perfil de seguretat
- Notificacions de reaccions adverses amb medicaments en el tractament de la COVID-19 a Catalunya

Ús de remdesivir (Veklury®) en la COVID-19: incerteses sobre el seu perfil de seguretat ■

El remdesivir, un antivíric que es va desenvolupar inicialment per al tractament contra el virus de la malaltia de l'Ebola, ha estat autoritzat provisionalment per al tractament de la COVID-19 en adults i adolescents (a partir dels 12 anys i 40 kg de pes) amb pneumònia i que requereixin oxigen suplementari. És un anàleg dels nucleòtids que inhibeix l'àcid ribonucleic (ARN) polimerasa i interfereix en la replicació de l'ARN víric. Es presenta en forma de profàrmac que es metabolitza a la forma activa (remdesivir trifosfat) un cop entra a les cèl·lules. Estudis *in vitro* han mostrat que té activitat antivírica contra el SARS-CoV-2. Durant la crisi sanitària de la COVID-19, el remdesivir s'ha utilitzat sobretot en el context d'assaigs clínics fins que el 3 de juliol passat la Comissió Europea en va autoritzar l'ús condicional. És el primer tractament contra la COVID-19 autoritzat a Europa.¹⁻⁴

Les dades preliminars d'un assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, en pacients hospitalitzats amb COVID-19, van mostrar que el temps de recuperació dels pacients amb malaltia greu era més curt en els tractats amb remdesivir (11 dies) que en els del grup placebo (15 dies). No es van observar diferències significatives en la taxa de recuperació en

els pacients que rebien ventilació mecànica o oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO) a l'inici del tractament, ni en els pacients amb malaltia lleu o moderada.⁵ La mortalitat als 14 dies era del 7% en el grup de remdesivir i del 12% en el grup placebo, sense diferències significatives.

Pel que fa a la durada, els resultats d'un estudi obert, aleatoritzat, en el qual es comparava un tractament durant 5 dies o bé 10 dies, van mostrar que, en pacients hospitalitzats amb COVID-19 greu que no rebien ventilació mecànica o ECMO, les dues durades tenien una eficàcia similar.⁶ En pacients amb malaltia moderada, la millora clínica als 11 dies era superior en els pacients tractats durant 5 dies, però no en els tractats durant 10 dies, comparat amb el tractament estàndard.⁷

Al nostre entorn es recomana utilitzar remdesivir únicament en les situacions en què ha mostrat un major efecte beneficiós: en pacients hospitalitzats, amb pneumònia, que requereixin oxigen suplementari de baix flux, però no en aquells que requereixin oxigen d'alt flux, ventilació mecànica o ECMO. La durada màxima de tractament recomanada és de 5 dies.⁸ En pacients amb altres situacions clíniques caldrà tenir més evidència científica i es recomana que s'utilitzi en el context dels assaigs clínics.² No se'n recomana l'ús en pacients amb COVID-19 lleu o moderada. Actualment hi ha un assaig clínic en marxa en pacients amb COVID-19 moderada.²

Pel que fa al perfil de seguretat del remdesivir, fins ara, l'augment d'enzims hepàtics, la cefalea, les nàusees i l'erupció cutània han estat les reaccions adverses

més freqüents. Més rarament, s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat, que inclouen reaccions anafilàctiques i relacionades amb la perfusió durant i després de l'administració de remdesivir.⁴

L'**autorització** de comercialització europea del remdesivir és **condicional**. S'ha concedit malgrat que les dades són insuficients, però s'assumeix la hipòtesi que els riscos d'aquest medicament són acceptables tenint en compte la seva eficàcia i la manca d'altres estratègies terapèutiques. Atesa la incertesa elevada que n'implica l'ús, cal fer-ne un seguiment exhaustiu i que el laboratori fabricant aportï informació addicional mitjançant un pla de gestió de riscos (PGR) elaborat conjuntament amb l'Agència Europea del Medicament (EMA).⁹

El PGR inclou, com a riscos rellevants identificats, les **reaccions d'hipersensibilitat**. Des de la seva comercialització als Estats Units d'Amèrica (EUA) la primavera del 2020, s'han notificat reaccions d'hipersensibilitat durant la infusió d'aquest fàrmac. Els símptomes inclouen hipotensió arterial o hipertensió, taquicàrdia o bradicàrdia, febre, sudoració excessiva, dificultat respiratòria i hipòxia, edema, trastorns de la pell, nàusees i vòmits.¹ A la fitxa tècnica del remdesivir es recomana aturar la infusió immediatament si apareixen signes "clínicament significatius" que suggereixin una reacció d'hipersensibilitat.^{4,9}

El PGR també fa esment a **riscos rellevants potencials**, com la **toxicitat hepàtica** i la **nefrotoxicitat** en pacients que reben remdesivir.^{1,4,9}

En els assaigs clínics s'han produït **reaccions adverses hepàtiques** greus en pacients que han rebut remdesivir, però sempre en el context d'un empitjorament de la malaltia per COVID-19 i l'ús d'altres medicaments hepatotòxics. En un estudi en adults aparentment sans, el 75% de les persones que van rebre 150 mg de remdesivir durant 14 dies (una dosi superior a la permesa) van tenir un augment transitori dels enzims hepàtics.¹ Els estudis *in vitro* suggereixen que l'hepatotoxicitat del remdesivir està causada per un augment de la permeabilitat de la membrana i del metabolisme intracel·lular del fàrmac.¹⁰

Cal determinar la funció hepàtica en tots els pacients abans d'iniciar el tractament amb remdesivir i fer-ne un seguiment, quan sigui clínicament adequat, mentre duri el tractament. El tractament amb remdesivir no s'ha d'iniciar en pacients amb alanina-amino-transferasa (ALT) ≥ 5 vegades el límit superior de la normalitat a l'inici. S'ha d'interrompre el remdesivir en pacients amb una ALT ≥ 5 vegades el límit superior de la normalitat o amb elevació de l'ALT, juntament amb signes o símptomes d'inflamació hepàtica o augment de la bilirubina conjugada, la fosfatasa alcalina o l'índex internacional normalitzat (IIN). Es pot reprendre quan l'ALT sigui < 5 vegades el límit superior de la normalitat.^{1,3,4,9} No s'han realitzat estudis clínics en pacients amb insuficiència hepàtica.¹¹

Pel que fa a la **toxicitat renal** del remdesivir, se n'ha demostrat l'existència en estudis en animals. El mecanisme de toxicitat renal no és del tot conegut. Durant els assaigs clínics, es van produir efectes adversos renals greus en pacients que rebien remdesivir en el context d'un empitjorament de la malaltia per COVID-19 i l'ús d'altres fàrmacs nefrotòxics.^{1,4,9}

Les formes autoritzades de remdesivir (Veklury®) contenen, com a excipient, **betadex sulfobutilèter sòdic**, el qual s'elimina principalment per via renal i s'acumula en pacients que tenen la funció renal disminuïda. Es desconeixen les conseqüències de l'acumulació d'aquesta substància, però cal pensar que poden afectar la funció renal. Es recomana determinar la taxa de filtració glomerular estimada (TFGe) abans d'iniciar tractament amb remdesivir, durant la seva administració i també quan sigui clínicament adequat. No s'ha de donar remdesivir en pacients amb una TFGe < 30 ml/min.^{1,3,4,9}

En l'**embaràs** no s'ha avaluat l'ús de remdesivir i hi ha poques dades disponibles en animals per predir possibles efectes sobre el fetus. No s'ha d'emprar remdesivir durant l'embaràs si no és que l'estat clínic de la pacient ho requereix. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament.^{4,9}

En dones en període de **lactància** es desconeix si el remdesivir s'excreta a la llet materna, si té efectes sobre el lactant o sobre la producció de llet. En estudis en animals s'ha detectat el metabòlit anàleg del nucleòsid GS-441524 a la sang de cries de rates lactants de mares que van rebre remdesivir. Això fa suposar l'excreció en la llet de remdesivir i/o dels metabòlits. Atès el risc potencial de transmissió de la SARS-CoV-2 als lactants i la manca de coneixement sobre l'efecte del remdesivir en els lactants, cal fer una valoració acurada de la relació benefici-risc abans d'administrar-lo en les mares que alleten.^{4,9}

■ Altres incògnites sobre la seguretat del remdesivir

Efectes sobre l'interval QT de l'electrocardiograma. En la dosi autoritzada, sembla que el remdesivir no allarga l'interval QT –cosa que podria ser causa de trastorns greus del ritme cardíac–, però no s'han dut a terme estudis que avaluin l'efecte de dosis més altes sobre l'interval QT en humans.^{1,4}

Interaccions amb altres fàrmacs. No s'han realitzat estudis sobre les interaccions del remdesivir amb altres fàrmacs. Es desconeixen les interaccions potencials i per això cal una observació estreta dels pacients mentre duri el tractament. *In vitro*, el remdesivir és un substrat per a diversos enzims (esterases en plasma i teixit), isoenzims del citocrom P450 (CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4), polipèptids transportadors d'anions orgànics 1B1 (OATP1B1) i transportadors de la glicoproteïna transmembrana P (gp-P).¹² Segons els enzims, el

remdesivir es pot comportar com un inhibidor o un inductor enzimàtic i això fa pensar en un gran nombre d'interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs.¹ No es recomana l'ús concomitant de remdesivir amb fosfat de **cloroquina** o sulfat d'**hidroxicloroquina**, atès l'antagonisme observat *in vitro* sobre l'activitat antiviral del remdesivir.^{3,4} D'altra banda, tot i que la **dexametasona** es un substrat del CYP3A4 i el remdesivir inhibeix el CYP3A4, aquest s'elimina ràpidament després de l'administració intravenosa i és poc probable que tingui cap efecte rellevant sobre la dexametasona.³ Tenint en compte el metabolisme d'aquest fàrmac, cal tenir present el risc potencial d'interaccions. Per aquest motiu, es recomana consultar-les en aquesta pagina web: <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>.

■ Casos notificats a Catalunya

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCA) s'han rebut 7 notificacions de sospita de reaccions adverses amb remdesivir, la majoria (6) remeses per la indústria farmacèutica en context d'ús compassiu. Les reaccions adverses descrites han estat l'augment de transaminases (3 casos), hipotensió (2), diarrea (1) i hipertensió (1).

■ Conclusió

El remdesivir ha estat autoritzat provisionalment en el tractament de la COVID-19. Amb les dades actuals i fora del marc de la recerca clínica, el tractament amb remdesivir només està justificat en pacients hospitalitzats per pneumònia que requereixin oxigen suplementari de baix flux.

Les reaccions adverses descrites més freqüentment amb remdesivir són l'elevació d'enzims hepàtics, la cefalea, les nàusees i l'erupció cutània. Més rarament, s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat i reaccions relacionades amb la perfusió.

Notificacions de reaccions adverses amb medicaments en el tractament de la COVID-19 a Catalunya ■

Des de l'inici de la pandèmia per SARS-CoV-2, la manca de proves d'eficàcia i, especialment, de seguretat dels medicaments utilitzats per tractar la COVID-19, sense aquesta indicació autoritzada, ha fet que el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments

Amb els fàrmacs nous i, sobretot, amb aquells que tenen una autorització provisional com el remdesivir, hi ha moltes incerteses, tant pel que fa als seus efectes adversos com a la seva efectivitat.

La **notificació** de qualsevol sospita de reacció adversa al CFVCA ajudarà a conèixer millor el perfil de seguretat d'aquest fàrmac.

Bibliografia

1. Prescrire. Dans l'actualité. Covid-19: remdesivir (Veklury) autorisé dans l'Union européenne, avec beaucoup d'incertitudes et d'inconnues. Paris: Revue Prescrire; 2020. Disponible en línia a: <https://www.prescrire.org/Fr/203/1845/PositionsList.aspx>
2. AEMPS. Nota informativa. Recomendaciones para el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19. MUH 20/2020. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línia a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2020-medicamentos-uso-humano-3-recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/>
3. Remdesivir for COVID-19. Aust Prescr. 2020;43(4):110. Disponible en línia a: www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/remdesivir-for-covid-19
4. AEMPS - CIMA. Ficha técnica de remdesivir. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línia a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT_1201459001.html
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2007764.
6. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2015301.
7. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(11):1048-1057.
8. Gerència del Medicament. Recomanacions de tractament farmacològic de pacients adults amb infecció per SARS-CoV-2 a l'àmbit del SISCAT Programa d'harmonització farmacoterapèutica (versió 10). Barcelona: Àrea Assistencial. Servei Català de la Salut; 2020. Disponible en línia a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4878/tractament_farmacologic_infeccio_sars_cov_2_2020.pdf?sequence=4
9. European Medicines Agency (EMA). Veklury. EPAR - Risk Management Plan for remdesivir. Amsterdam: EMA; 2020. Disponible en línia a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
10. Javorac D, Grahovac L, Manić L, Stojilković N, Anđelković M, Bulat Z et al. An overview of the safety assessment of medicines currently used in the COVID-19 disease treatment. Food Chem Toxicol. 2020;144:111639.
11. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;S1542-3565(20)31060-0.
12. Leegwater E, Strik A, Wilms EB, Bosma LBE, Burger DM, Ottens TH, et al. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. Clin Infect Dis. 2020; ciaa883.

d'Ús Humà (SEFV-H) segueixi acuradament les notificacions de sospites de reaccions adverses a medicaments (RAM) utilitzats per tractar la COVID-19. L'objectiu principal és identificar, de manera àgil i ràpida, reaccions adverses no conegudes o canvis en la forma de presentació de reaccions adverses ja conegudes.

Els medicaments dels quals es fa el seguiment fins ara són remdesivir, lopinavir/ritonavir (LPNV/r), hidroxicloroquina, cloroquina, tocilizumab, sarilumab, ruxolitinib, siltuximab, interferó beta-1B, interferó alfa-2B, baricitinib i anakinra.¹

La informació dels casos de sospites de RAM rebuda a Espanya es publica de forma periòdica, mitjançant informes, al web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris,² organisme que recull

tots els casos que els professionals sanitaris o els ciutadans notifiquen, ja sigui directament als centres de farmacovigilància o a través de la indústria farmacèutica. No s'hi inclouen els casos identificats en els assaigs clínics. Aquests informes també contenen algunes recomanacions a tenir presents en el tractament d'aquests pacients.

En el darrer informe, publicat amb les sospites de RAM rebudes fins al 26 de juliol de 2020, s'havien notificat i recollit, a la base de dades FEDRA de l'SEFV-H, 327 casos de sospites de reaccions adverses en pacients amb COVID-19 tractats amb algun dels fàrmacs del qual s'estava fent el seguiment. El 25,7% d'aquests casos (84) els ha rebut i avaluat el CFV CAT, que és el segon centre que més casos aporta, després del de Madrid.

Dels **84 casos notificats a Catalunya**, 76 (90,5%) els va rebre directament el CFV CAT; 7 casos van ser remesos per titulars d'autorització de comercialització d'algun dels medicaments del qual es feia el seguiment, i un cas procedia de la revisió de publicacions científiques. La majoria de les notificacions rebudes, 59 (70,2%), són notificacions espontànies, i 25 (29,8%) provenen d'estudis observacionals postautorització. Cal donar les gràcies a totes les persones que hi han col·laborat.

S'han identificat 75 casos en l'àmbit hospitalari, 40 dels quals han estat notificats per farmacèutics i 35, per metges. La notificació extrahospitalària la va realitzar una ciutadana.

En 66 casos la hidroxiclороquina ha estat considerada medicament sospitós; en 61 casos ho ha estat el lopinavir/ritonavir; en 7 casos, l'interferó beta-1B; en 5 casos, el tocilizumab; en 5 casos, el remdesivir i; en 2 casos, la cloroquina. No s'han rebut notificacions relacionades amb la resta de medicaments dels quals s'està fent el seguiment.

Les reaccions adverses més freqüentment notificades han estat els trastorns gastrointestinals (29), sobretot la diarrea (19); els cardíacs (25), amb 15 casos de síndrome de QT llarg; i els hepatobiliars (18). La majoria dels casos notificats van ser greus (76).

Atès que s'han acumulat evidències en contra de l'ús d'hidroxiclороquina i lopinavir/ritonavir, que l'ús de remdesivir ha estat autoritzat i que les estratègies terapèutiques per tractar la COVID-19 van canviant, és esperable observar diferències en el perfil dels medicaments i les reaccions adverses notificades. Per aquest motiu, el seguiment dels casos notificats que es realitza al SEFV-H i els informes resultants s'adaptaran a la realitat actual.

Remarquem la importància de notificar les sospites de RAM en pacients amb COVID-19. Animem a tothom a fer-ho per tal de disposar d'informació que permeti detectar, com més aviat millor, possibles problemes de seguretat amb les estratègies terapèutiques emprades.

Així mateix, l'arribada de les notificacions dels casos de RAM detectades en els estudis postautorització ha de permetre augmentar el coneixement sobre la seguretat de les estratègies terapèutiques emprades en la COVID-19.

Bibliografia

1. AEMPS. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 (actualitzat el 9 de juliol de 2020). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línia a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
2. AEMPS. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 (actualitzat el 3 d'agost de 2020). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en línia a: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Agraïments Lina María Leguizamo

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>